МАЛЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

в ЛЕЧЕНИИ и РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ и ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

ЛЕНИНГРАДСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. В. М. БЕХТЕРЕВА

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ УПРАВЛЕНИЯ
ПО ВНЕДРЕНИЮ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ МЗ СССР

ISSN 0455—6550

МАЛЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Под общей редакцией:
Э. А. Бабаяна и М. М. Кабанова

Редакторы: О. А. Балунов, Ю. Л. Нуллер, Г. М. Руденко

ЛЕНИНГРАД
1979

Труды Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева

Том LXXXXI

В сборник включены работы, посвященные различным аспектам клинического применения транквилизаторов — производных бензодиазепина: при лечении неврозов, алкоголизма, психических и неврологических заболеваний, некоторых соматических расстройств, а также в системе реабилитации больных этими заболеваниями.

В значительной части работ проведены сравнительные исследования нескольких транквилизаторов, причем в большинстве из них приводятся данные о новом отечественном препарате — феназепаме.

В сборнике представлены методические работы, связанные с распространением и границами применения транквилизаторов, а также с рядом организационных вопросов. Несколько исследований посвящены методическим проблемам клинического испытания и внедрения в практику новых препаратов этой группы.

В экспериментальных исследованиях освещены некоторые аспекты фармакологии и механизма действия бензодиазепинов.

Сборник рассчитан на врачей: психоневрологов, психиатров, невропатологов, а также фармакологов.

RSFSR MINISTRY OF HEALTH

LENINGRAD V. M. BEKHTEREV PSYCHONEUROLOGICAL
RESEARCH INSTITUTE

PHARMACOLOGICAL COMMITTEE
OF THE USSR MINISTRY OF HEALTH BOARD
FOR INTRODUCTION OF NEW THERAPEUTIC DRUGS
AND MEDICAL TECHNOLOGY

ISSN 0455 – 6550

MINOR TRANQUILIZERS

IN TREATMENT AND REHABILITATION OF PSYCHONEUROLOGICAL AND PSYCHOSOMATIC PATIENTS

Editors-in-chief

E. A. Babayan, M. M. Kabanov

Editors: O. A. Balunov, Yu. L. Nuller, G. M. Rudenko

Leningrad
1979

PROCEEDINGS OF THE LENINGRAD V. M. BEKHTEREV PSYCHONEUROLOGICAL RESEARCH INSTITUTE

Volume LXXXXI

The present volume includes works concerned with various aspects of the clinical application of tranquilizers-benzodiazepine derivatives to treatment of neuroses, alcoholism, mental and neuropathological diseases, some psychosomatic disturbances, as well as to the system of rehabilitation of patients with such afflictions.

A significant number of works presents findings of comparative investigations of a number of tranquilizers, the major part of them containing findings concerned with efficacy of phenazepam, a new Soviet drug.

The volume contains methodological works dealing with distribution and the framework of tranquilizer application, as well as some organizational questions. Some works deal with methodological problems of clinical testing and introduction of the new drugs of this group into clinical practice.

The experimental studies presented illuminate some aspects of pharmacology and the mechanism of benzodiazepines action. The collection is intended for therapists — psychoneurologists, psychiatrists, neuropathologists, as well as pharmacologists.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

English translation by V. I. Khanov

СПЕКТР
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНАЗЕПАМА

Ю. И. Вихляев, Т. А. Воронина

Институт фармакологии АМН СССР

Новый отечественный транквилизатор бенздиазепинового ряда феназепам (7-бром-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он) синтезирован в Физико-химическом институте АН УССР в г. Одессе А. В. Богатским, С. А. Андронати, Л. Я. Якубовской, О. П. Руденко. Изучение фармакологических свойств феназепама осуществлялось в Институте фармакологии АМН СССР [1, 2].

Целью настоящего исследования явилось изучение широкого спектра фармакологической активности феназепама в эксперименте в сравнении с известными препаратами бенздиазепинового ряда.

Исследование проводилось на мышах (самцы весом 18—22 г) и крысах (самцы весом 180—200 г) по широкому набору тестов, позволяющему оценить особенности транквилизирующего (методики конфликтной ситуации, внешнего торможения, антиагрессивный эффект), седативного (угнетение двигательной активности и различных условных рефлексов), противосудорожного (методики антагонизма с коразолом, тиосемикарбазидом, стрихнином, максимальный электрошок), снотворного (способность потенцировать действие барбитуратов) и миорелаксантного (нарушение координации движений, рефлекса подтягивания, тест бокового положения) видов действия. Конфликтная ситуация создавалась у крыс путем столкновения двух противоположных мотиваций — питьевой и оборонительной при нанесении животному болевого раздражения (удара током) в обычной для него обстановке осуществления питьевого рефлекса. В условиях методики внешнего торможения на выработанный ранее навык нахождения воды в лабиринте воздействовали сильным световым раздражителем, в результате чего наблюдалось нарушение целенаправленной деятельности крыс и увеличение времени пробежки в лабиринте к воде. Описание используемых в исследовании методов представлено в ряде работ [3—6]. Феназепам изучали в сравнении с известными препаратами бенздиазепинового ряда: диазепамом (седуксен), хлордиазепоксидом (элениум), оксазепамом (тазепам), лоразепамом (ативан), нитразепамом (эуноктин), медазепамом (нобриум), клоназепамом (ривотрил).

В исследовании на мышах (табл. 1) было установлено, что наибольшей активностью феназепам, как и другие транквилизаторы бенздиазепинового ряда, обладает по антагонизму с судорожным действием коразола и тиосемикарбазида при их

Таблица 1

Спектры фармакологической активности транквилизаторов в опытах на мышах

№	Методика	Хлордиазепоксид	Диазепам	Оксазепам	Нитразепам	Лоразепам	Медазепам	Феназепам
1	Антагонизм с коразолом	4,6 (3,3÷6,4)	0,51 (0,39÷0,67)	0,55 (0,36÷0,84)	0,27 (0,15÷0,48)	0,028 (0,02÷0,038)	0,95 (0,7÷1,24)	0,037 (0,026÷0,052)
2	Предупреждение максимального электрошока	17,0 (12,5÷23,1)	3,5 (1,75÷7,0)	38,0 (24,5÷58,9)	4,5 (1,8÷11,2)	2,15 (0,13÷4,08)	26 (11,1÷57,2)	10,2 (2,4÷18,5)
3	Антагонизм со стрихнином	15,0 (8,3÷27,0)	9,2 (5,0÷16,2)	12,0 (8,27÷17,4)	8,4 (4,5÷14,5)	5,4 (4,2÷6,8)	43 (26,8÷68,8)	24,0 (10,1÷57,6)
4	Антагонизм с ареколином	8,0 (4,4÷14,1)	10,1 (5,3÷19,1)	9,4 (6,0÷14,5)	8,4 (4,5÷15,5)	8,0 (6,72÷9,52)	≈ 60 мг/кг	10,2 (6,25÷16,0)
5	Антагонизм с никотином	5,2 (3,25÷8,32)	1,15 (0,08÷1,8)	1,3 (0,82÷2,92)	0,8 (0,55÷1,16)	0,25 (0,11÷0,55)	≈ 4 мг/кг	0,13 (0,083÷0,21)
6	Потенцирование гексеналового сна	3,5 (2,4÷5,1)	0,66 (0,53÷0,8)	0,4 (0,25÷0,63)	0,09 (0,06÷0,12)	0,083 (0,063÷0,14)	1,2 (1,1÷1,32)	0,062 (0,044÷0,086)
7	Нарушение ориентировочных реакций	13,5 (9,6÷18,9)	2,8 (2,3÷3,2)	10,0 (7,7÷13,3)	1,5 (1,15÷1,95)	0,14 (0,098÷0,2)	14,8 (8,2÷26,6)	1,05 (0,4÷3,73)
8	Нарушение координации движений	11,8 (10,6÷13,1)	2,75 (1,37÷5,5)	5,6 (3,4÷9,3)	2,5 (1,56÷4,0)	2,35 (1,78÷2,99)	9,3 (6,3÷14,9)	2,1 (1,5÷2,94)
9	Устранение агрессивности	—	1,54 (0,97÷2,43)	2,15 (1,48÷3,12)	2 (1,33÷3,0)	0,48 (0,32÷0,59)	5,2 (3,7÷7,1)	0,22 (0,028÷0,035)
10	Антагонизм с тиосемикарбазидом	5,1 (3,4÷7,6)	1,1 (0,65÷1,8)	—	0,8 (0,5÷0,96)	0,041 (0,34÷0,48)	—	0,032 (0,028÷0,035)
11	Боковое положение	42,0 (27,0÷51,9)	72,0 (56,0÷91,4)	—	250 (235÷263)	—	115 (83,1÷161)	420,0 (96,7÷148)
12	Летальность	165 (121,3÷224)	240 (192÷300,0)	—	450 (346÷585)	≈ 962	≈ 600	620,0 (410÷930)

подкожном введении. Тест антагонизма с коразолом, как известно, используется в первичном скрининге для прогнозирования транквилизирующего и противосудорожного эффектов бензодиазепинов [7], а антагонизм с тиосемикарбазидом в определенной степени отражает влияние веществ на ГАМК-эргическую систему. По этим тестам феназепам обладает чрезвычайно высокой активностью, а его $ЭД_{50}$ составляют 0,02—0,03 мг/кг. При увеличении доз проявляется способность феназепама потенцировать эффекты барбитуратов, а в дозах 0,2 мг/кг наблюдается антиагрессивное действие вещества. При дальнейшем увеличении доз феназепама еще на порядок до 2 мг/кг, т. е. в 100 раз по сравнению с дозами, при которых наблюдается антагонизм с коразолом и тиосемикарбазидом, отмечается нарушение координации движений и походки, антагонизм с судорожным действием стрихнина, т. е. наблюдаются начальные проявления «неврологического дефицита». Вместе с тем глубокие нарушения миорелаксантного характера с утратой животными бокового положения отмечаются при увеличении доз феназепама еще в 10 раз по сравнению с дозами, при которых отмечаются первые признаки «неврологического дефицита».

Наряду со способностью устранять судороги, вызванные подкожным введением коразола, феназепам, так же как и используемый для сравнения другой представитель этого класса соединений — препарат клоназепам, в дозах 0,25; 3,5 мг/кг при введении внутрь значительно повышал пороги чувствительности к судорожному действию коразола при его внутривенном введении мышам с постоянной скоростью по сравнению с контрольной группой интактных животных. При этом сдвиги порогов наиболее отчетливо проявлялись при регистрации тонического компонента судорог. По характеру противосудорожного действия феназепам в наибольшей степени напоминает клоназепам, который, согласно клиническим наблюдениям, является в настоящее время наиболее эффективным противосудорожным средством среди производных бензодиазепина.

Подобно известным транквилизаторам бензодиазепинового ряда феназепам оказывает двойственное влияние на спонтанную двигательную активность животных (горизонтальные перемещения мышей в актометре). В малой дозе (0,05 мг/кг внутрибрюшинно) наблюдается увеличение двигательной активности животных в 1,6 раза по сравнению с контролем. При повышении доз до 0,5—1,0 мг/кг активирующее действие феназепама постепенно снижается, достигая контрольных величин, а затем сменяется угнетением двигательной активности.

Сопоставление эффектов различных транквилизаторов, полученных в опытах на мышах, показывает, что феназепам по всем видам действия значительно превосходит диазепам и нитразепам и в большей степени сходен по активности с лоразепамом. По сравнению с нитразепамом феназепам обладает не только

более высокой активностью по всем видам действия, но и имеет иную последовательность развития эффектов при увеличении доз. Так, в спектре фармакологической активности нитразепама доминирующим является гипно-седативный компонент, выявляемый по тесту потенцирования гексеналового сна, за которым при увеличении доз следует антагонизм с судорожным действием коразола и тиосемикарбазида. В отличие от нитразепама эффекты феназепама проявляются в иной последовательности: первоначально наблюдается антагонизм с тиосемикарбазидом и

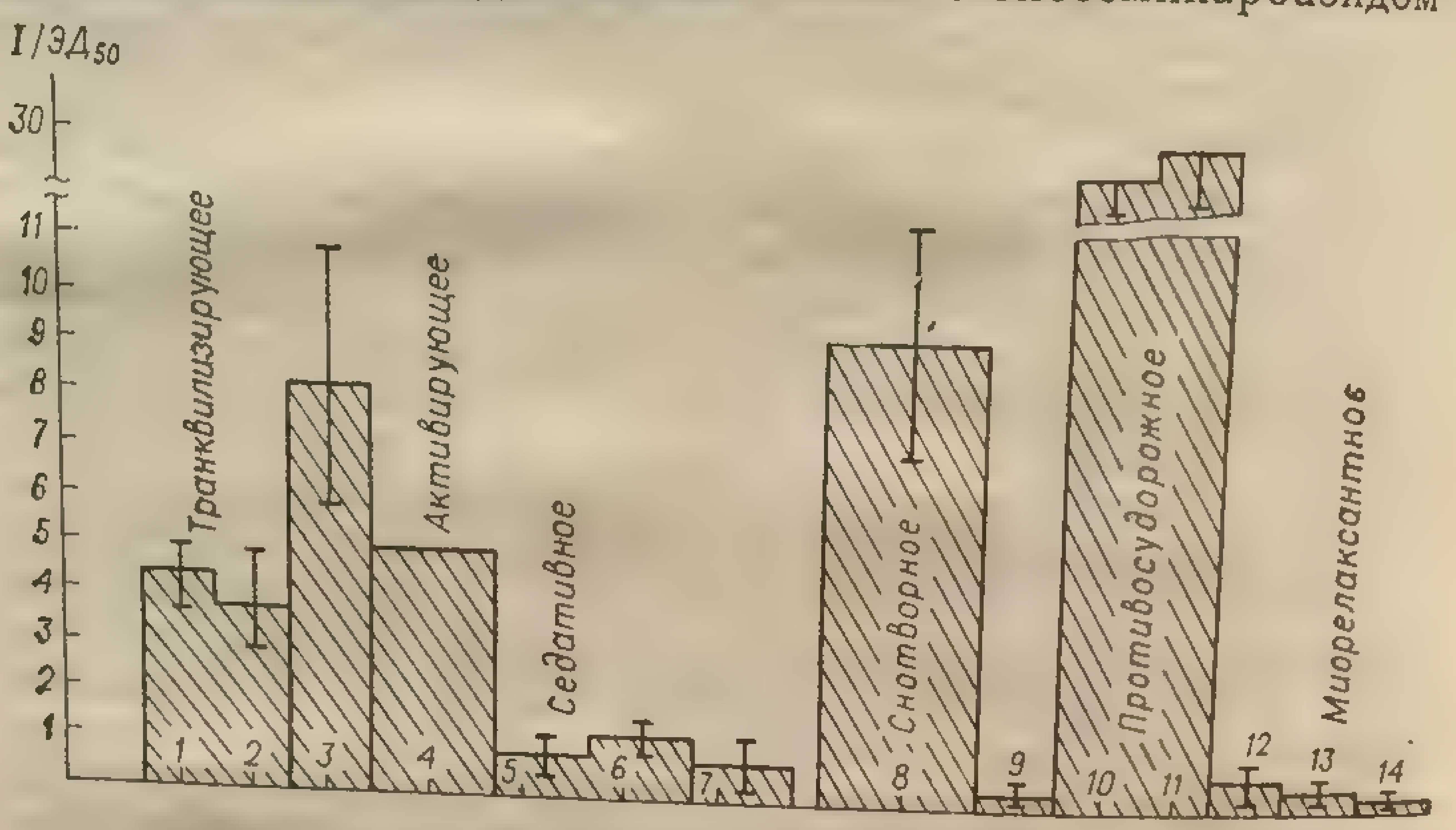


Рис. 1. Спектр фармакологической активности феназепама.

На оси ординат — величины обратные $ЭД_{50}$ ($1/ЭД_{50}$) по различным проявлениям действия: *1* — конфликтная ситуация, *2* — методика внешнего торможения, *3* — антиагрессивный эффект, *4* — активация двигательной активности, *5* — подавление лабиринтного рефлекса, *6* — угнетение двигательной активности, *7* — угнетение ориентировочного рефлекса, *8* — потенцирование гексенала, *9* — устранение судорог при максимальном электрошоке, *10* — антагонизм с коразолом, *11* — антагонизм с тиосемикарбазидом, *12* — нарушение координации, *13* — нарушение рефлекса подтягивания, *14* — боковое положение. Исследования по методикам 1, 2, 3, 5, 8, 12, 13, 14 выполнены на крысах: по методикам 4, 6, 7, 9, 10, 11 — на мышах, при внутрибрюшинном введении препарата.

коразолом и только при увеличении доз проявляется способность к потенцированию гексенала. В сравнении с лоразепамом феназепам обладает более высокой активностью по антагонизму с тиосемикарбазидом, потенцированию гексенала и по антиагрессивному действию; менее активен по антагонизму с коразолом, предупреждению судорог при максимальном электрошоке и имеет сходную активность по миорелаксантным проявлениям.

Важной особенностью спектра фармакологической активности феназепама является высокая дифференцированность и избирательность эффектов. Последовательно возникающие и развивающиеся при постепенном увеличении доз транквилизирующие, гипно-седативные, противосудорожные и миорелаксантные эффекты значительно отставлены друг от друга, что делает возможным избирательно проявиться каждому из видов действия и обусловливает значительную терапевтическую широту препа-

рата. Расслоение эффектов у феназепама выражено в большей степени, чем у любого другого транквилизатора бенздиазепинового ряда, в том числе у лоразепама, нитразепама и в особенности у диазепама.

Более детальное изучение феназепама по сложным поведенческим моделям в опытах на крысах углубляет и дифференцирует представления о действии этого препарата (рис. 1).

Феназепам, подобно другим транквилизаторам бенздиазепинового ряда, обладает отчетливым действием в условиях методики конфликтной ситуации. В широком диапазоне доз (0,1—5,0 мг/кг, внутрибрюшинно) феназепам устраняет состояние напряжения и беспокойства, увеличивает число попыток взятия воды, несмотря на получение при этом болевых раздражений. Особенностью действия феназепама в сравнении с другими бенздиазепинами является отчетливое влияние препарата на вегетативные проявления эмоционального стресса, создаваемого конфликтной ситуацией. При одновременной регистрации моторных и вегетативных (электрокардиограмма, запись дыхания) показателей было установлено, что большинство контрольных животных реагирует на предъявляемую ситуацию резким увеличением частоты пульса, изменением ритма дыхания, экстрасистолией. Феназепам нормализует электрокардиограмму и ритм дыхания, восстанавливает адекватность реагирования животных на предъявляемые тест-стимулы.

Отчетливое транквилизирующее действие феназепам проявляет и при использовании методики внешнего торможения. В дозах 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг (внутрибрюшинно) феназепам устраняет проявления внешнего торможения, восстанавливает нарушенную внезапным раздражителем целенаправленную деятельность, нормализует скорость пробежки в лабиринте, снижает количество ошибок, устраняет состояние беспокойства. По активности в условиях конфликтной ситуации и внешнего торможения феназепам превосходит диазепам, хлордиазепоксид, медазепам, нитразепам. Комбинированное применение феназепама с фенамином (1 мг/кг), пирацетамом (300 мг/кг), сиднокарбом (15 мг/кг), фторацизином (0,5 мг/кг) существенно не изменяет транквилизирующей активности препарата.

Важной особенностью действия феназепама является способность этого вещества не только предупреждать развитие эмоционального стресса при воспроизведении конфликтной ситуации, внешнего торможения или условной эмоциональной реакции страха, но и устранять реакции последействия, возникающие после этих ситуаций. Существенное нарушение ориентировочно-исследовательского поведения и адекватности реагирования на окружающую обстановку наблюдается в период после проведения конфликта: при приближении к животным руки 60% из них принимают позу подчинения, пищат, чего не наблюдается у этих же животных до проведения конфликтной

ситуации. Применение таких тест-стимулов, как толчок линейкой, взятие рукой, вызывает у крыс неадекватные реакции, выражающиеся в активном сопротивлении, принятии позы подчинения. После проведения конфликтной ситуации нарушается и спонтанное ориентировочно-исследовательское поведение животных в условиях «открытого поля»: увеличивается число горизонтальных и вертикальных перемещений по камере, число заглядываний в отверстия по сравнению с показателями интактных животных, не подвергавшихся стрессорному воздействию. Наблюдаемая у крыс гиперактивность носит хаотический характер с нарушением целенаправленных ориентировочных реакций. Под влиянием феназепама (0,5 и 2,0 мг/кг, внутрибрюшинно) наблюдается уменьшение вызванной эмоциональным стрессом двигательной гиперактивности с нормализацией ориентировочно-исследовательского поведения в «открытом поле». При этом феназепам в дозе 0,5 мг/кг восстанавливает показатели поведения до уровня величин интактных животных (не подвергавшихся стрессу), а в дозе 2,0 мг/кг вызывает угнетение поведения по всем показателям ниже контрольного уровня (табл. 2).

Таблица 2

Влияние феназепама на нарушенное эмоциональным стрессом (конфликтная ситуация) ориентировочно-исследовательское поведение крыс в «открытом поле»

Вещества в мг/кг внутрибрюшинно	Горизонтальные перемещения		Вертикальные перемещения	
	первые 2 мин.	вторые 2 мин.	первые 2 мин.	вторые 2 мин.
1. Контроль до проведения конфликтной ситуации	9,5 (5,6÷13,4)	2,5 (0,1÷5,4)	5,1 (3,1÷7,1)	1,1 (0,2÷2,6)
2. Контроль после проведения конфликтной ситуации . .	16,4 (14,1÷18,7)	7,4 (5,5÷9,3)	7,5 (6,3÷8,7)	4,2 (3,0÷5,4)
3. Феназепам 0,5 . .	8,1 (5,5÷10,8)	4,4 (2,5÷6,3)	3,3 (1,9÷4,7)	1,7 (0,9÷2,5)
4. Феназепам 2,0 . .	8,4 (6,2÷10,6)	1,6 (0,2÷3,4)	2,5 (1,2÷3,3)	0,5 (0,3÷1,4)
5. Триоксазин 100,0 .	4,8 (0,4÷9,2)	0	1,5 (0,2÷2,8)	0,6 (0,1÷1,5)
6. Пирацетам 300,0 .	13,5 (8,8÷18,2)	2,7 (0,2÷6,6)	0,75 (3,5÷8,1)	1,25 (0,2÷2,9)
7. Трифтазин 0,2 . .	4,8 (1,7÷7,9)	0,25 (0,1÷0,85)	2,1 (1,5÷3,7)	0,5 (0,1÷1,4)

В качестве модели стресса использовался также так называемый условный эмоциональный рефлекс, который вырабатывался у крыс при сочетании условного звукового сигнала с неизбегаемым болевым раздражением. В последующем (через сутки) включение только лишь звукового сигнала вызывало у крыс, находящихся в «открытом поле», состояние страха и беспокойства, резкое угнетение двигательной активности и исследовательского поведения. Феназепам в малых дозах (0,05—0,1 мг/кг, внутрибрюшинно) или в комбинации с фторацизином (0,5 мг/кг, внутрибрюшинно) восстанавливал нарушенную ориентировочно-ис-

следовательскую деятельность животных, уменьшал беспокойство и страх.

Таким образом, феназепам обладает отчетливым транквилизирующим эффектом в условиях вызванного различными психотравмирующими воздействиями эмоционального стресса, а также устраняет реакции последействия стресса, нормализуя адекватность реагирования животных на окружающую обстановку и их ориентировочно-исследовательскую деятельность.

Изучение влияния феназепама на условные рефлексы у крыс с положительным подкреплением проводилось с использованием методики Т-образного лабиринта с водной наградой. Угнетающий эффект феназепама у крыс на питьевые лабиринтные рефлексы выражен достаточно отчетливо. Нарушение выполнения рефлекса, сопровождаемое увеличением числа ошибок и удлинением времени пробежки, отмечается при введении феназепама в дозе 0,5 мг/кг. Доза феназепама, при которой он увеличивает продолжительность пробежки в лабиринте в 2 раза, составляет 1,1 (0,88 ÷ 1,37) мг/кг.

На основании полученных данных можно прийти к заключению, что феназепам обладает мощным транквилизирующим эффектом, который выявляется в эксперименте по всем используемым моделям. При увеличении доз транквилизирующий эффект феназепама дополняется отчетливым седативным действием, оцениваемым по угнетению рефлексов двигательной активности. Наряду с этим, феназепам обладает выраженным снотворным и противосудорожным действием и миорелаксантными проявлениями.

При рассмотрении феназепама как транквилизатора существенный интерес представляет сопоставление эффектов этого препарата и наиболее известного и широко применяемого в СССР транквилизатора диазепама (седуксен). Результаты проведенного сопоставления показали, что феназепам значительно превосходит диазепам по всем основным проявлениям транквилизирующего действия: в 2,5 раза по активности в условиях конфликтной ситуации, в 1,5 раза по активности в условиях методики внешнего торможения, в 14 раз по антагонизму с коразолом, в 4 раза по антиагрессивному действию. По седативному эффекту, а также по снотворному действию феназепам значительно превосходит диазепам. Наряду с этим, по способности вызывать глубокую миорелаксацию и боковое положение он обладает сходной активностью с диазепамом. Таким образом, более выраженное, чем у диазепама, транквилизирующее действие феназепама дополняется при увеличении доз отчетливым гипноседативным компонентом при умеренном миорелаксантном эффекте.

С целью получения представлений о месте феназепама в ряду других известных транквилизаторов бенздназепинового ряда было проведено сопоставление активности отдельных веществ

по комплексу специально высчитанных глобальных показателей эффективности, которые рассчитывались как средние из показателей $ЭД_{50}$, полученных по различным тестам, используемым для оценки определенных видов действия.

Как следует из полученных данных (рис. 2), по транквилизирующему действию феназепам имеет некоторое преимущество перед лоразепамом, более чем в 2 раза превосходит по активности диазепам, примерно в 5 раз нитразепам, клоназепам, оксазепам.

По седативному эффекту феназепам, так же как и лоразепам, обладает наиболее высокой активностью в ряду препаратов бенздназепинового ряда. За ними в порядке убывания активности следуют: нитразепам, оксазепам, диазепам, клоназепам, медазепам, хлордиазепоксид. По спектру седативных эффектов феназепам в наибольшей степени, чем другие бенздиазепины, приближается к «слабым» нейролептикам, что также является особенностью действия этого препарата.

Снотворное действие является одним из основных в спектре фармакологической активности веществ бенздиазепинового ряда, во многом определяющее применение препарата в клинических и амбулаторных условиях. Феназепам обладает чрезвычайно высокой снотворной активностью и по этому проявлению действия занимает доминирующее положение среди известных препаратов бенздиазепинового ряда, превосходя лоразепам и такой известный препарат со снотворным профилем действия, как нитразепам. В противоположность эуноктину, после применения которого животные в период пробуждения сохраняют заторможенность, феназепам не вызывает реакций последействия и не нарушает адекватности реагирования на предъявляемые тест-стимулы.

Наряду с седативным и снотворным эффектами, при использовании феназепама в малых дозах у животных наблюдается своеобразный активирующий эффект, который проявляется в усилении спонтанной двигательной активности, активации некоторых форм условнорефлекторной деятельности, в ускорении процессов обучения.

Феназепам проявляет в эксперименте и высокую противосудорожную активность. По этому виду действия он превосходит большинство препаратов бенздиазепинового ряда, а именно: нитразепам, диазепам, оксазепам, медазепам, хлордиазепоксид, но уступает по активности лоразепаму и, в особенности, клоназепаму. Вместе с тем по качественному набору компонентов спектра противосудорожной активности феназепам в наибольшей степени близок к клоназепаму.

По способности вызывать миорелаксантные эффекты феназепам обладает сходной активностью с диазепамом, превосходит нитразепам, оксазепам и хлордиазепоксид и имеет меньшие миорелаксантные проявления, чем лоразепам и клоназепам.

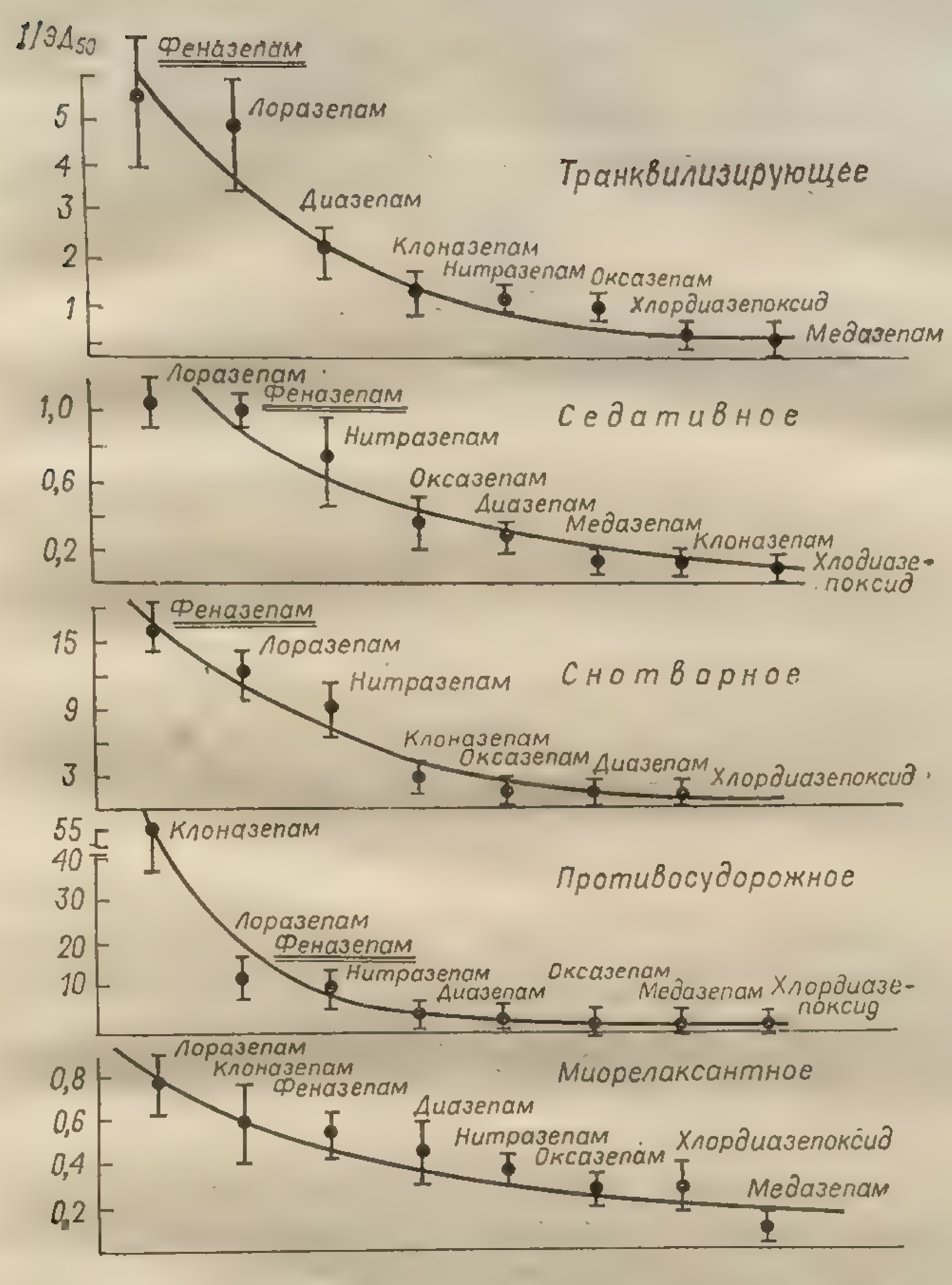


Рис. 2. Место феназепама в ряду транквилизаторов бензодиазепинового ряда.

Точками обозначены показатели эффективности веществ ($1/ЭД_{50}$) по различным проявлениям действия, высчитанные с учетом совокупности данных об активности препаратов по различным тестам. Транквилизируюший — по показателям $ЭД_{50}$, полученным по тестам конфликтной ситуации, внешнему торможению и антиагрессивному действию; седативный эффект — по угнетению различных рефлексов и двигательной активности; снотворный — по данным ЭЭГ и способности потенцировать действие барбитуратов; миорелаксантное — по нарушению координации движений и рефлекса подтягивания; противосудорожный — по предупреждению судорог при максимальном электрошоке и при введении коразола.

Таким образом, представленные экспериментальные данные позволяют охарактеризовать феназепам как новое высокоэффективное психотропное средство. Выраженное транквилизирующее действие феназепама дополняется отчетливым снотворным эффектом, а при повышении доз — седативным и миорелаксантным действием. Феназепам обладает определенными преимуществами в сравнении с известными препаратами бенздиазепинового ряда.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Руденко О. П. и др. Авторское свидетельство СССР № 484873 (1975), Бюлл. изобретений и открытий СССР № 35, 1975.— [2] Вихляев Ю. И., Воронина Т. А. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1978, 3, *2*.—[3] Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Богатский А. В., Андронати С. А. и др. В сб.: Физиологически активные вещества, Киев, Изд. «Наукова думка», 1971, 3, *265*.—[4] Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика механизмов действия мепробамата, либриума и диазепама. Канд. дисс., М., 1968.— [5] Turner A. Screening method in pharmacology. Acad. Press, N. Y.— London, 1965, *283*.— [6] Stein L., Berger B. Arzneimittel-Forsch, 1971, 21, 7a, *1073*.—[7] Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. В кн.: Успехи в создании лекарственных средств. М., 1973, *70*.

THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY SPECTRUM OF PHENAZEPAM

Yu. I. Vikhlyaev, T. A. Voronina

Summary

In experiments on mice and rats the authors have studied the tranquilizing, sedative, anticonvulsive, soporific, and miorelaxating effects of phenazepam. In its tranquilizing effect phenazepam considerably excels diazepam, nitrazepam, oxazepam and is somewhat more effective than lorazepam; in its sedative effect it is similar to lorazepam and excels other tranquilizers. Phenazepam is characterized with pronounced soporific and anticonvulsive effects.

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗОДИАЗЕПИНА — ФЕНАЗЕПАМА — НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕКРЕЦИИ КОРТИКОСТЕРОИДОВ У ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

Ю. Л. Нуллер, М. Н. Остроумова

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, Институт онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ СССР

По сравнению с другими группами современных психотропных средств, транквилизаторы, производные бензодиазепина, обладают наиболее чистым и специфическим противотревожным

действием. По этому признаку феназепам является одним из самых сильных транквилизаторов [1], что обусловило его высокую эффективность не только у больных неврозами, но и при лечении тревоги у психически больных [2].

Однако точная оценка анксиолитического эффекта в некоторой степени затруднена отсутствием четкого определения понятия тревоги. Под тревогой принято понимать неприятное эмоциональное состояние, направленное в будущее и обусловленное неопределенной угрозой — реальной или воображаемой. Тревога может проявляться в виде двигательного возбуждения или заторможенности (вплоть до тревожного оцепенения), беспокойством, напряжением, а также лежать в основе ряда психопатологических симптомов. По адекватности ситуации, по силе и степени дезорганизации психических процессов тревогу можно условно подразделять на «нормальную», патологическую невротического уровня и тревогу психотического уровня.

Помимо психических проявлений, тревога сопровождается рядом вегетативных сдвигов: учащением пульса, повышением артериального давления, потливостью (особенно ладоней), изменением цвета лица, сухостью во рту, учащением дыхания и т. д. В основном эти симптомы обусловлены симпатотонией. Из биохимических показателей наиболее характерны повышение секреции адреналина (в свое время Кеннон [3] назвал адреналин «гормоном тревоги») и глюкокортикоидов. Эти биохимические изменения позволяют рассматривать тревогу как психическое проявление стресса.

В экспериментах на животных в качестве модели тревоги используются различные виды эмоционального стресса, при котором отмечаются те же физиологические и биохимические сдвиги. В этих опытах [4—6] было обнаружено, что при стрессе значительно увеличивается оборот норадреналина и серотонина в головном мозге животных (т. е. ускоряются и синтез и распад), причем достаточно длительный стресс приводит к истощению содержания этих медиаторов в мозге [5, 6].

Механизм терапевтического действия производных бензодиазепина остается до конца не выясненным. Было показано, что они уменьшают повышенный при эмоциональном стрессе оборот норадреналина и серотонина в мозге [7, 8] и противодействуют повышению уровня глюкокортикоидов при стрессе [9]. Непосредственное влияние транквилизаторов этой группы на адренэргические и серотонинэргические процессы представляется сомнительным [10], и последнее время развивается представление, согласно которому они осуществляют свое действие за счет активации эффекта гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [11], выполняющей в ЦНС функцию медиатора торможения и снижающей интенсивность норадренэргических и возможно серотонинэргических процессов [12].

Поскольку наиболее стабильным и изученным проявлением стресса (и тревоги) является увеличение секреции глюкокортикоидов, мы исследовали влияние феназепама на уровень глюкокортикоидов и регуляцию их секреции у психически больных, психопатологическая симптоматика которых включала лишь аффективные нарушения, а тревога была отчетливо выражена. Для этого определяли суточный ритм содержания кортикостероидов и проводили дексаметазоновый тест, в котором оценивали эффективность регуляции по механизму отрицательной обратной связи. Для исследования были отобраны 27 больных с тревожным и тревожно-депрессивным синдромами: 24 женщины и 3 мужчин, в возрасте от 21 до 61 года (от 20 до 29 лет — 2 больных, от 30 до 39 — 5, от 40 до 49 — 10, от 50 до 59 — 7 и старше 60 — 3). Средний возраст составлял 48 лет. У 9 больных диагностировался маниакально-депрессивный психоз (у 4 биполярное и у 5 монополярное течение), у 9 — инволюционная депрессия, у 6 — шизофрения, у 1 — послеродовый психоз и у 2 — декомпенсация психопатии (дифференцировавшаяся с вялотекущей шизофренией). По характеру психопатологической симптоматики больные были разделены на 3 группы: 1-я — с тревожным синдромом, в котором тревога иногда сочеталась с деперсонализацией, сверхценными идеями, голотимическим бредом, 2-я — с тревожно-депрессивным синдромом, в котором тревога резко преобладала и была доминирующим симптомом, 3-я — с тревожно-депрессивным синдромом, в котором преобладала депрессивная симптоматика. Средний возраст больных 1-й группы был несколько меньше, чем у всех обследованных (37,5 года). Большинство 3-й группы составляли больные маниакально-депрессивным психозом (6 из 11).

Методика. Исследование обычно проводили в первые дни после поступления (на 2-й—4-й день), до начала терапии. В 9 часов первого дня брали кровь из вены натощак, повторное взятие крови производили в 23 часа, и сразу же после этого больной получал 0,5 мг дексаметазона. В 9 часов следующего дня, т. е. через 10 часов после приема дексаметазона, брали натощак 3-ю пробу крови. 11-оксикортикостероиды (11-ОКС) определяли в сыворотке крови флюорометрическим методом. Второе исследование проводили через 7—9 дней после начала лечения феназепамом (на фоне терапии). Феназепам назначали в суточных дозах 2—3 мг, и лишь в отдельных случаях доза была доведена до 6 мг в день.

Результаты представлены в табл. 1. Как видно, вся группа в целом характеризовалась высоким уровнем 11-ОКС как в утренние часы, когда секреция глюкокортикоидов достигает максимума, так и в 23 часа, когда ее уровень приближается к минимальному. Подгруппы больных с «чистой» тревогой и с тревогой как ведущим компонентом синдрома существенно не отличались между собой, в то время как больные с преобладанием депрессии в структуре тревожно-депрессивного синдрома отличались

Таблица 1

Влияние феназепама на суточный ритм 11-оксикортикостероидов и чувствительность к дексаметазону

Группы обследованных		Число больных	11-ОКС, мкг%			% подавления
			9 час.	23 час.	после дексаметазона	
Тревожные больные	До лечения	7	24,4±3,5	14,1±2,2	15,0±3,0	−39±14
	После феназепама		16,3±2,5	10,1±3,7	8,0±2,7	−51±13
	% изменения		33	28	47	31
Депрессивные больные с преобладанием тревоги	До лечения	9	21,1±2,8	8,5±2,4	11,3±1,5	−46±8
	После феназепама		15,7±2,8	6,0±1,8	5,7±1,9	−64±5
	% изменения		26	29	50	39
Депрессивные больные с умеренной тревогой	До лечения	11	18,1±2,6	12,8±1,7	16,6±1,6	−8±14
	После феназепама		13,4±1,1	6,9±1,4	6,7±1,2	−50±8
	% изменения		26	46	60	525
Вся группа	До лечения	27	20,8±1,4	11,7±1,2	14,4±1,1	−24±8
	После феназепама		14,9±1,3	7,6±1,3	6,7±0,9	−55±5
	% изменения		28	35	53	129

также слабым подавлением секреции 11-ОКС под влиянием дексаметазона, что характерно для психотической депрессии [13, 14]. Феназепам приблизительно на $^1/_3$ уменьшил уровень 11-ОКС в 9 и 23 час. и на $^1/_2$ снизил их секрецию в дексаметазоновом тесте. Если снижение уровня глюкокортикоидов в утренние часы было сходным для всех подгрупп, то в 23 часа снижение у больных с ведущей депрессивной симптоматикой было более выраженным, чем в остальных подгруппах. Интересно отметить, что во всех подгруппах уровень 11-ОКС после дексаметазона несколько превосходил минимальный (вечерний), в то время как на фоне феназепама дексаметазон подавлял секрецию 11-ОКС до уровня, несколько меньшего, чем вечерний.

У всех больных феназепам увеличивал процент подавления секреции 11-ОКС дексаметазоном, что, естественно, более заметно в 3-й подгруппе, где исходное подавление было крайне слабым. Следует также отметить, что у всех больных наблюдалось значительное смягчение или полное исчезновение тревоги и в несколько меньшей степени — депрессии.

Обсуждение результатов. То, что выявленные эффекты феназепама присущи именно ему как представителю группы транквилизаторов, производных бензодиазепина, следует

Таблица 2

Влияние диазепама и Л-триптофана на результаты дексаметазонового теста

Препараты	Число наблюдений	11-ОКС до лечения		% подавления	11-ОКС после лечения		% подавления
		исходный уровень	после ДТ		исходный уровень	после ДТ	
Л-триптофан **	16	21,0±1,6	14,2±1,7	−29±9	21,6±2,2	9,7±1,8 *	−55±4 *
Диазепам	6	23,4±2,1	20,1±2,3	−12±12	16,4±1,8 *	6,2±1,1 *	−64±4 *

* Различие статистически достоверно.
** Л-триптофан давали в дозах от 3,5 до 7,0 в сутки от 7 до 14 дней.

из данных табл. 2, в которой приведены аналогичные результаты, полученные при применении другого препарата этой группы — седуксена (диазепама) — у сходных по симптоматике больных.

Приведенные в табл. 1 данные выявляют два эффекта феназепама: 1) снижение уровня 11-ОКС и 2) повышение чувствительности к ингибирующему действию дексаметазона на секрецию глюкокортикоидов. Как известно, секреция глюкокортикоидов надпочечниками стимулируется АКТГ, который выделяется гипофизом под влиянием кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ). КРФ секретируется в гипоталамусе, причем норадреналин тормозит его секрецию, а недостаток норадреналина — активирует ее [15, 16]. Вероятно, снижение секреции глюкокортикоидов под влиянием бензодиазепинов объясняется их способностью тормозить активность норадренергических процессов и снижать оборот норадреналина, предотвращая таким образом истощение его запасов в мозге.

Несколько неожиданным оказался 2-й эффект феназепама: повышение чувствительности к ингибирующему влиянию дексаметазона на секрецию глюкокортикоидов. Как известно, регуляция секреции глюкокортикоидов осуществляется по механизму отрицательной обратной связи: их избыток приводит к торможению выделения КРФ. Помимо болезни Иценко-Кушинга, нарушение этой регуляции наблюдается у больных эндогенной депрессией, при которой дексаметазон перестает тормозить или недостаточно тормозит секрецию кортикостероидов [13, 14]. За счет чего возникает это нарушение — не ясно, но известно, что при депрессии отмечается дефицит норадреналина и серотонина в мозгу [17, 18], причем дефициту серотонина придается важное значение в патогенезе этого заболевания [19]. Как указывалось выше, с дефицитом норадреналина, очевидно, связана повышенная секреция глюкокортикоидов, однако, дефицит серотонина не должен был бы увеличивать их секрецию, поскольку его непо-

средственное нанесение на гипоталамус стимулирует синтез и выделение КРФ [16]. Сопоставление этих литературных данных с результатами наших исследований, в которых дексаметазоновый тест проводился до и на фоне лечения предшественником серотонина Л-триптофаном (см. табл. 2), позволяет прийти к заключению, что именно серотонин обеспечивает чувствительность к ингибирующему влиянию дексаметазона. Действительно, триптофан достоверно увеличивал степень подавления 11-ОКС после дексаметазона, но не менял высокий исходный уровень 11-ОКС, хотя повышение чувствительности отрицательной обратной связи должно было бы привести к уменьшению секреции глюкокортикоидов. Объяснение, очевидно, заключается в том, что серотонин, с одной стороны, стимулирует секрецию КРФ, но с другой — повышает чувствительность системы отрицательной обратной связи. При депрессии сочетание недостатка норадреналина и серотонина приводит и к увеличению секреции кортикостероидов и к уменьшению торможения этой секреции несмотря на высокий уровень гормона в крови. В этом случае эффект феназепама объясняется тем, что он предотвращает истощение запасов серотонина и норадреналина в мозгу.

Приведенные данные в значительной мере объясняют терапевтическую эффективность феназепама при тревожно-депрессивных состояниях различного генеза, поскольку он не только снижает проявления стресса, но, очевидно, в некоторой степени может влиять и на патогенетические механизмы депрессии, частично восстанавливая нарушенную при депрессии регуляцию секреции глюкокортикоидов.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Вихляев Ю. И., Воронина Т. А. Новые лекарственные средства. Экспресс-информация, 1978, 3, *2*. — [2] Нуллер Ю. Л., Точилов В. А. Там же, 1978, 6, *17*. — [3] Кеннон В. Физиология эмоций, Л., 1927. — [4] Korf J., Aghajanian G. K., Roth R. H. Neuropharmacology, 1973, 12, *933*. — [5] Bliss E. L., Zwanziger J. J. Psychiat. Res., 1966, 4, *189*. — [6] De Pasquale A., Costa G., Scarpignato C., Riv. Farmacol. e. ter., 1977, ·8, 1, *71*. — [7] Lidbrink P., Corrodi H., Fuxe K., Olson L. The benzodiazepines, Raven Press, N. Y., 1973, *203*. — [8] Dominic J. A., Sinha A., Barchas J. D., Europ. J. of Pharmacology, 1975, 32, *124*. — [9] Keim K. L., Sigg E. B., Pharmacol. Biochem. and Behavior, 1977, 6, *79*. — [10] Taylor K. M., Laverty R. The benzodiazepines, Raven Press, N. Y., 1973, *191*. — [11] Costa E., Guidotti A., Mao C. C., Suria A., Life Sci., 1975, 17, 2, *167*. — [12] Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота. Л., 1977. — [13] Нуллер Ю. Л., Остроумова М. Н. Ж. невропатол. и психиатрии. им. С. С. Корсакова, 1978, 3, *381*. — [14] Carrol B. J., Curtis C. C., Mendels J. Arch. Gen. Psychiat., 1976, 33, *1051*. — [15] Scapagnini U., Preziosi P. Progress in Brain. Res., 1973, 39, *171*. — [16] Buckingham J. C., Hodges J. R. J. Physiol., 1977, 272, *469*. — [17] Shildkraut J. J. Amer. J. Psychiat., 1965, 122, *509*. — [18] Coppen A., Brit. J. Psychiat., 1967, 113, *1237*. — [19] Lapin I. P., Oxenkrug G. F. Lancet, 1969, 1, *132*.

INFLUENCE OF PHENAZEPAM, A NEW DERIVATIVE OF BENZODIAZEPINE, UPON CORTICOSTEROID SECRETION REGULATION IN MENTAL PATIENTS

Yu. L. Nuller, M. N. Ostroumova

Summary

Twenty seven patients with anxiety depression were treated with phenazepam. Prior to and during the treatment the dexametason test was performed. In patients with prevailing anxiety, dexametasone inhibited 11-oxicorticosteroid secretion, while in depressive patients the inhibition was low or did not take place as all. Phenazepam decreased the initial level of 11-oxicorticosteroids and increased sensitivity to the inhibiting effect of dexametason upon the corticosteroid secretion. It is suggested that phenazepam influences the corticosteroid secretion through affecting the monoaminergic brain structures, i. e. slows down the serotonin and noradrenaline turnover thus inhibiting the appearence of their deficit.

К ВОПРОСУ О ЗНАЧЕНИИ ГАМК-ергических ПРОЦЕССОВ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ДИАЗЕПАМА

Б. В. Андреев, Г. Э. Галустьян, И. В. Марусов

1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова

В исследованиях последних лет, посвященных изучению нейрохимических механизмов действия транквилизаторов бензодиазепинового ряда, показано, что препараты данной группы влияют на активность ГАМК-ергических нейронов [1—3]. Убедительно продемонстрирована способность бензодиазепинов сенсибилизировать ГАМК-рецепторы к эндогенной ГАМК [4, 5], а также угнетать активность ГАМК-трансаминазы — фермента деградации этого нейромедиатора [6, 7]. Показано, что ГАМК, агонисты и блокаторы ГАМК могут соответственно повышать или понижать сродство так называемых «противотревожных» бензодиазепиновых рецепторов к меченому тритием диазепаму [8, 9]. С другой стороны, допускается, что бензодиазепины могут являться аллостерическими регуляторами ГАМК-ергических образований [5].

В исследованиях на животных, направленных на подтверждение участия ГАМК-ергических механизмов в транквилизирующем эффекте бензодиазепинов, обычно используется методика конфликтной ситуации, которая является наиболее избирательной для оценки анксиолитической активности психотропных веществ [10—12]. В экспериментах подобного рода получено две группы разноречивых данных. Показано [13, 14], что блокаторы ГАМК-рецепторов устраняют растормаживающий эффект

транквилизаторов бензодиазепинового ряда, тогда как по другим данным [15, 16] активация ГАМК-ергических образований не имитирует и не потенцирует анксиолитическое действие диазепама. Вместе с тем необходимо учитывать, что транквилизирующий эффект бензодиазепинов может быть обусловлен не только угнетением эмоционального компонента системы негативного подкрепления — системы «наказания» (что, собственно, и выявляется с помощью методики конфликтной ситуации), но и прямым подавлением активности структур, модулирующих отрицательные эмоциональные состояния [17], а также, возможно, реципрокной активацией позитивно-подкрепляющих механизмов системы «награды» [18]. Все это требует использования дополнительных методических приемов.

Целью настоящего исследования было изучение участия ГАМК-ергических процессов в реализации анксиолитического эффекта эталонного препарата из группы бензодиазепиновых транквилизаторов — диазепама. Работа выполнена на 127 белых крысах-самцах. Активность системы ГАМК изменяли необратимым каталитическим ингибитором ГАМК-трансаминазы — гамма-ацетилен-ГАМК* и ГАМК-миметиком — мусцимолом*. Собственно анксиолитический эффект препаратов оценивался в первой серии опытов с помощью модифицированной методики Jacobs, Cohen [19], когда естественное исследовательское поведение животных подавляется страхом возможной электроболевой стимуляции. Во второй серии экспериментов использовалась методика конфликтной ситуации, предложенная Т. А. Клыгуль и В. А. Криволаповым [10]. В первом случае крысы помещались в камеру (40×50×55 см), где на протяжении 2 мин. регистрировалось их исследовательское поведение (в частности, подсчитывалось число пересеченных квадратов). В конце экспозиции опыта в этой же камере через электродный пол животные подвергались электроболевому раздражению (60 гц, 0,5 мс, 60 в, 3 с). Через 7 дней крысы снова помещались в эту же экспериментальную обстановку, где на протяжении 4 мин. учитывалась их двигательная активность. В условиях второго варианта конфликтной ситуации животным наносилось электроболевое раздражение (60 гц, 15 мс, 60 в) при каждом подходе и лизании поилки. Регистрировалось число взятий воды за 10 мин. опыта и общее поведение.

Влияние препаратов на активность структур, входящих в морфо-функциональные системы «наказания» и «награды», оценивалось соответственно с помощью методик активного избегания (АИ), центральной аверсивной стимуляции [20] и педальной самостимуляции (СС) с фиксированным режимом пачки импульсов [21]. Предварительно животным под нембута-

* Гамма-ацетилен-ГАМК (RMI-71645-16) и мусцимол были любезно предоставлены нам соответственно исследовательским центром «Merrell International» (Франция) и д-ром W. Haefely (Швейцария).

ловым наркозом вживлялись монополярные нихромовые электроды в область задних отделов медиального (АИ) и латерального гипоталамуса (СС). В условиях АИ крысы обучались выключать центральное негативное раздражение (100 гц, 1 мс, 30—300 мкА) путем перебежки в противоположный отсек челночной камеры. Регистрировалась латенция АИ, которая исходно составляла 3—5 с. В ситуации СС животные обучались получать позитивную стимуляцию мозга с помощью нажатия на педаль. Оценивалось число нажатий за 10 мин., которое исходно не превышало 400—750.

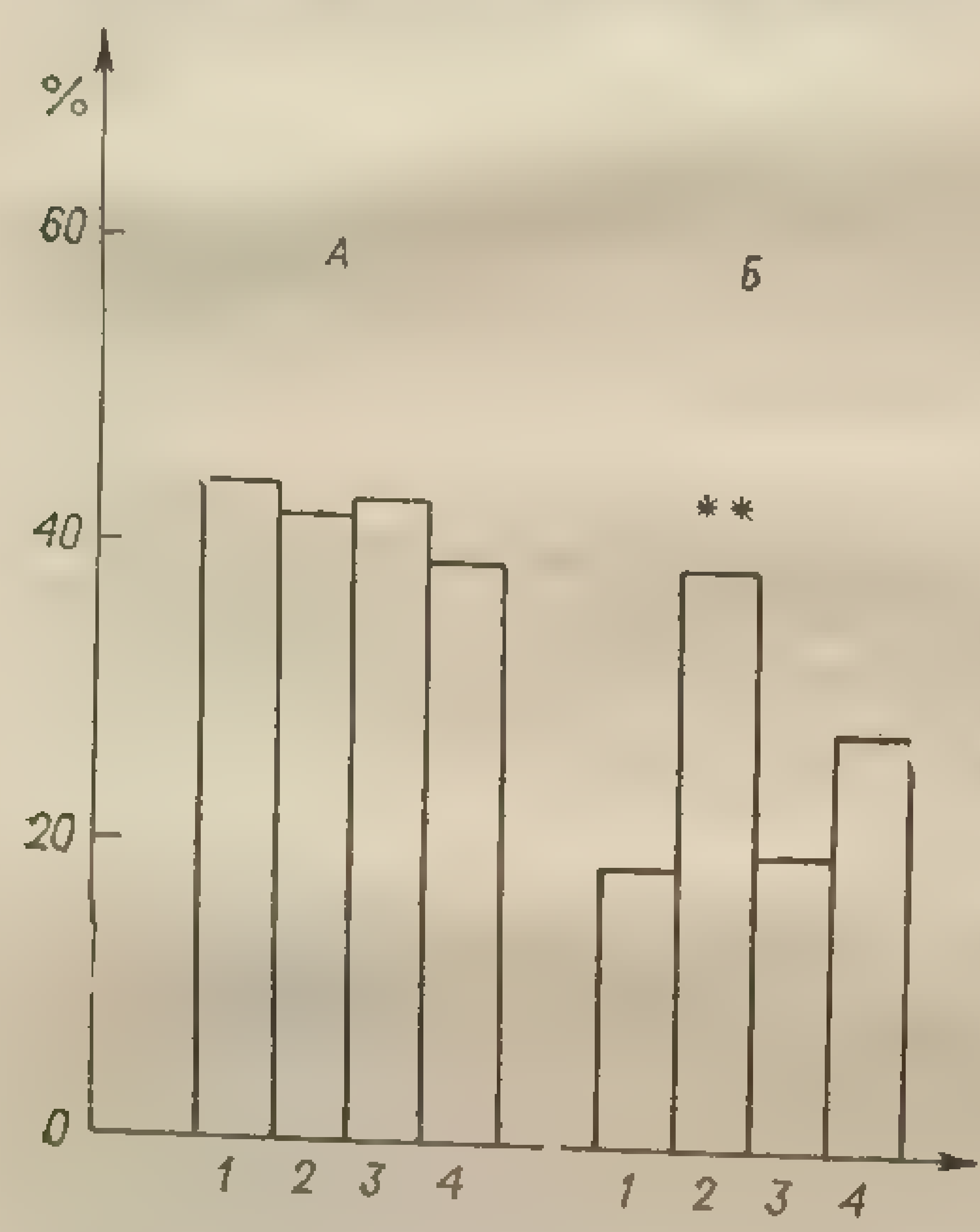


Рис. 1. Влияние диазепама, ГА—ГАМК и их комбинации на двигательную активность крыс в конфликтной ситуации.

По оси ординат — среднее число пересеченных квадратов за сеанс опыта. Столбики: *1* — контроль, *2* — диазепам (1 мг/кг), *3* — ГА-ГАМК (25 мг/кг), *4* — ГА-ГАМК + диазепам. *А* — до, *Б* — через 7 дней после электроболевого раздражения ** — $p < 0.01$ (критерий X Ван дер Вардена) В каждой группе по 6 животных.

Для контроля влияния гамма-ацетилен-ГАМК, мусцимола, диазепама и их комбинаций на ГАМК-ергические процессы применялся количественный гистохимический анализ активности ГАМК-трансаминазы. Это позволяло косвенно оценивать интенсивность накопления ГАМК в мозге. Активность ГАМК-трансаминазы выявлялась методом Van Gelder в собственной модификации [22] в срезах гиппокампа и коры мозжечка толщиной 10 мкм, изготавливавшихся в криостате. Клетки Пуркинье коры мозжечка и пирамидные нейроны гиппокампа фотометрировались плаг-методом при длине волны 546 нм.

При условнорефлекторном торможении естественной двигательной активности повторное помещение животных в ситуацию, где они ранее подвергались электроболевому раздражению, вызывало отчетливую реакцию страха, одним из проявлений которой было угнетение их исследовательской реакции (рис. 1). На фоне последней инъекции диазепама повторная экспозиция опыта не приводила к снижению моторной активности, растормаживающий эффект препарата в этих условиях был статисти-

чески достоверен ($p < 0{,}01$). Гамма-ацетилен-ГАМК не обладала подобным действием. Сочетанное введение гамма-ацетилен-ГАМК и диазепама сопровождалось тенденцией к уменьшению эффекта последнего, однако различие между сравниваемыми группами (диазепам и гамма-ацетилен-ГАМК + диазепам) не было достоверным.

В ситуации условнорефлекторного угнетения питьевой реакции диазепам оказывал отчетливое растормаживающее действие (табл. 1), увеличивая число взятий воды в 5,5 раза по сравнению с контролем. Мусцимол (0,5 и 1 мг/кг) не изменял существенно поведение животных в конфликтной ситуации. При комбинированном введении мусцимола и диазепама наблюдалось

Таблица 1

Влияние диазепама, мусцимола и их комбинаций на условнорефлекторное торможение питьевой реакции

Препарат	Доза (мг/кг)	Число животных	Число взятий воды ($M \pm m$)
Контроль (физиологический раствор)	—	10	4,0±1,4
Диазепам	1	10	21,8±3,9 **
Мусцимол	0,5	9	2,8±0,4
	1	10	2,8±0,3
Мусцимол + диазепам	0,5 1	9	1,7±0,2 ***
Мусцимол + диазепам	1 1	10	1,6±0,2 ***

Примечание. 1. Диазепам и мусцимол вводились за 30 мин. до опыта.
2. ** — $p<0{,}01$ по сравнению с контролем; *** — $p<0{,}001$ по сравнению с диазепамом (критерий t Стьюдента).

значительное ослабление растормаживающего эффекта последнего ($p < 0{,}001$). Одновременно наблюдалось выраженное угнетение двигательной активности, заторможенность животных. Крысы вяло реагировали на внешние воздействия, что может объясняться усилением седативного эффекта препарата [16, 23]

В условиях АИ диазепам в дозе 0,5 мг/кг не изменял, а в дозе 2,5 мг/кг достоверно увеличивал время выключения центральной аверсивной стимуляции (табл. 2). Гамма-ацетилен-ГАМК не вызывала существенных изменений латенции АИ. Сочетанное введение гамма-ацетилен-ГАМК и диазепама не сопровождалось потенцированием эффекта последнего. Более того, у части животных (5 точек стимуляции, 7 опытов) депримирующее действие диазепама достоверно уменьшалось, хотя исходная латенция АИ в сравниваемых группах была очень близка и составляла соответственно $4{,}9 \pm 0{,}7$ и $4{,}5 \pm 0{,}6$ с. Если увеличение латенции АИ после диазепама у этих животных составляло в среднем $+73{,}7 \pm 16{,}6\%$ ($p < 0{,}01$, критерий t Стьюдента), то

Таблица 2

Влияние диазепама, гамма-ацетилен-ГАМК и их комбинаций на латенцию активного избегания

Препарат	Доза (мг/кг)	Число опытов	Изменение латенции АИ (в % от контрольного уровня)
Диазепам	0,5	6	−5,0
Диазепам	2,5	10	+54,8 **
Гамма-ацетилен-ГАМК	10	7	+13,9
Гамма-ацетилен-ГАМК + диазепам	10+0,5	7	+11,6
Гамма-ацетилен-ГАМК + диазепам	10+2,5	10	+27,7

Примечание. 1 Эффект диазепама и гамма-ацетилен-ГАМК оценивался соответственно через 30 мин и 4 часа после введения. При комбинации препаратов диазепам вводился через 3,5 часа после гамма-ацетилен-ГАМК.

2. ** — $p<0{,}01$ (критерий T^{Δ} Вилкоксона).

эффект диазепама на фоне гамма-ацетилен-ГАМК не превышал $+13{,}3 \pm 15{,}9\%$ ($p < 0{,}05$, критерий X Ван дер Вардена).

Диазепам вызывал зависимую от дозы активацию СС (табл. 3). Гамма-ацетилен-ГАМК и мусцимол в исследованных дозах не оказывали отчетливого влияния на поведение СС. Сочетанное введение гамма-ацетилен-ГАМК и мусцимола с диазепамом не приводило к достоверному усилению эффекта транквилизатора. В отличие от экспериментов с конфликтной ситуацией влияние диазепама при его комбинации с ГАМК-ергическими препаратами не уменьшалось.

Гистохимический анализ показал, что диазепам и гамма-ацетилен-ГАМК оказывали ингибирующий эффект на ГАМК-трансаминазу в гиппокампе и в коре мозжечка. Введение диазепама в дозе 0,5 мг/кг на фоне действия гамма-ацетилен-ГАМК (10 мг/кг) привило к достоверному увеличению степени ингибирования ГАМК-трансаминазы, однако при увеличении дозы транквилизатора до 2,5 мг/кг влияние комбинации препаратов в коре мозжечка не отличалось от действия гамма-ацетилен-ГАМК. Диазепам в дозе 2,5 мг/кг на фоне гамма-ацетилен-ГАМК не вызывал усиления эффекта последней в гиппокампе по сравнению с диазепамом (рис. 2). Гамма-ацетилен-ГАМК в дозе 25 мг/кг в условиях длительного введения диазепама (1 мг/кг) усиливала его действие, однако влияние комбинации было значительно меньше суммы эффектов обоих препаратов. Мусцимол в исследованном диапазоне доз (0,5—2 мг/кг) не оказывал влияния на ГАМК-трансаминазу.

Как видно из представленных данных, агонисты ГАМК не изменяли влияния диазепама на СС. Это может указывать на то, что ГАМК не играет существенной роли в реализации эффектов бензодиазепинов на активность системы «награды».

Таблица 3

Влияние диазепама, гамма-ацетилен-ГАМК и их комбинаций на реакцию самостимуляции

Препарат	Доза (мг/кг)	Число опытов	Изменение СС (% от контрольного уровня, M±м)
Диазепам	0,5	4	+19,0±6,5
Диазепам	1	8	+23,5±5,9 *
Диазепам	2,5	6	+33,4±6,4 **
Гамма-ацетилен-ГАМК	10	6	−3,8±4,3
Мусцимол	0,5	5	−3,6±14,4
Гамма-ацетилен-ГАМК + диазепам	10+0,5	4	+20,4±12,4
Гамма-ацетилен-ГАМК + диазепам	10+2,5	6	+43,8±7,8 **
Мусцимол + диазепам	0,5+1	8	+30,9±10,5 *

Примечание. 1. Диазепам и мусцимол вводились за 30 мин, а гамма-ацетилен-ГАМК за 4 часа до опыта. При сочетанном введении диазепам вводился через 3,5 часа после гамма-ацетилен-ГАМК и одновременно с мусцимолом.
2. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (критерий t Стьюдента).

Антагонизм мусцимола при его комбинации с диазепамом в конфликтной ситуации объясняется скорее всего усилением седативного компонента в спектре психотропной активности последнего [16, 23]. Известно, например, что психотропные средства с мощным седативным эффектом часто снимают чувство страха у больных [24], но не оказывают растормаживающего эффекта в конфликтной ситуации [12].

В отличие от мусцимола гамма-ацетилен-ГАМК при сочетанном введении с диазепамом не приводила к заметному усилению седативного эффекта, однако растормаживающее действие диазепама имело тенденцию к ослаблению. Аналогичная тенденция в целом наблюдалась при комбинации препаратов в условиях АИ. В то же время диазепам (см. табл. 2), так же как и ГАМК-миметик мусцимол, увеличивает латенцию АИ. Это может указывать на уменьшение перцепции аверсивного стимула и косвенно свидетельствовать о снижении активности системы «наказания».

Гамма-ацетилен-ГАМК, ингибируя ГАМК-трансаминазу, вызывает значительное повышение ГАМК в мозге [25]. Кроме того, недавно было показано [26], что гамма-ацетилен-ГАМК имитирует действие ГАМК при микроионтофоретическом подведении к ГАМК-чувствительным нейронам, проявляя в то же время конкурентный антагонизм с этим медиатором. Возможно, неэффективность комбинации гамма-ацетилен-ГАМК с диазепамом в конфликтной ситуации и в условиях АИ является отражением этого процесса. Отсутствие взаимного потенцирования у гамма-ацетилен-ГАМК и диазепама в их влиянии на ферментативное разрушение ГАМК также может объясняться конкурентными механизмами. Исследуемая гистохимическая реакция идет в два этапа: переаминирование ГАМК с альфа-кетоглютаратом

и окисление образующегося янтарного полуальдегида. Имеются данные о том, что диазепам, добавленный к гомогенатам мозга крыс, ингибирует только второй этап реакции [27], а гамма-ацетилен-ГАМК в дозе 100 мг/кг не влияет на него [25]. Таким образом, гамма-ацетилен-ГАМК, ингибируя ГАМК-трансаминазу, может уменьшать доступность субстрата и возможность влияния диазепама на окисление янтарного полуальдегида. Однако концентрация препарата, влиявшая на второй этап реакции, значительно превышала его уровень в мозге после системного введения. В то же время введение крысам

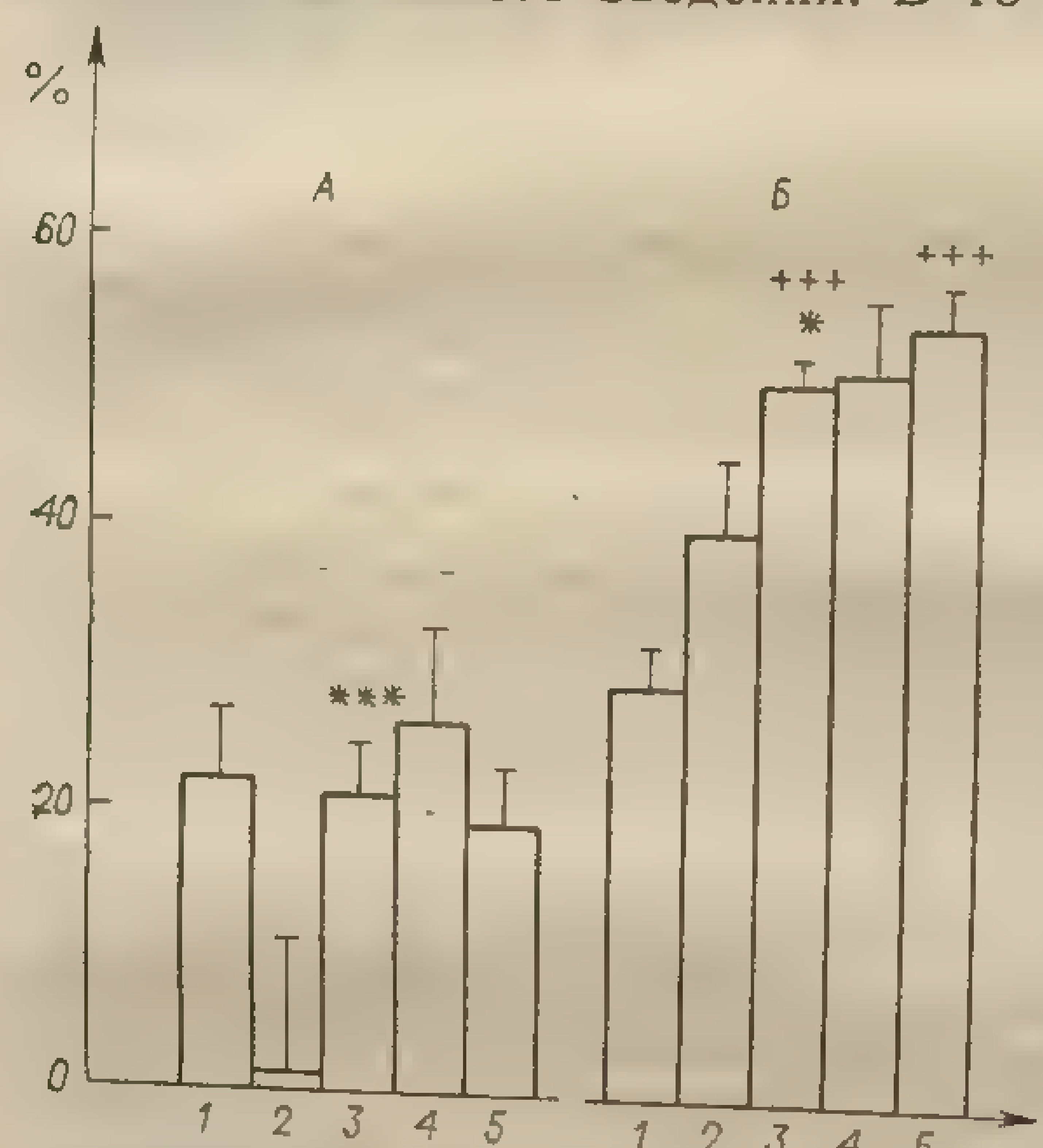


Рис. 2. Влияние диазепама, ГА-ГАМК и их комбинации на активность ГАМК-трансаминазы.

По оси ординат — процент ингибирования ГАМК-трансаминазы. Столбики: *1* — ГА-ГАМК (10 мк/кг), *2* — диазепам (0,5 мг/кг), *3* — ГА-ГАМК (10 мг/кг) + диазепам (0,5 мг/кг), *4* — диазепам (2,5 мг/кг), *5* — ГА-ГАМК (10 мг/кг) + диазепам (2,5 мг/кг). *А* — кора мозжечка, *Б* — гиппокамп. * — $p < 0{,}05$; *** — $p < 0{,}001$ (критерий t Стьюдента) по сравнению с эффектом диазепама. *** — $p < 0{,}001$ (критерий t Стьюдента) по сравнению с эффектом ГА-ГАМК.

диазепама в дозе 5 мг/кг вызывает отчетливое угнетение ГАМК-трансаминазы [6]. Поэтому более вероятным объяснением наблюдаемых эффектов представляется конкуренция обоих препаратов за ГАМК-трансаминазу.

Таким образом, ГАМК-ергические механизмы, очевидно, не играют существенной роли в собственно анксиолитическом, активирующем эффекте диазепама, поскольку ни в условиях СС, ни в конфликтной ситуации действие препарата не усиливалось ГАМК-ергическими веществами. Более того, в ряде случаев наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению влияния диазепама, что при его комбинации с мусцимолом может объясняться усилением седативного эффекта, а в условиях сочетанного введения с гамма-ацетилен-ГАМК — конкурентными механизмами. Вместе с тем весьма вероятно, что ГАМК-ергические процессы участвуют в реализации депримирующего действия диазепама на систему «наказания», проявляющегося в угнетении структур, опосредующих отрицательные эмоции, о чем косвенно свидетельствует уменьшение перцепции центральной аверсивной стимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Polc P., Mohler H., Haefely W. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1974, 284, *329.* — [2] Costa E., Guidotti A., Mao C. C., Suria A. Life Sci., 1975, 17, *167.* — [3] Zakusov V. V., Ostrovskaya R. U., Markovitch V. V., Molodavkin G. M., Bulayev V. M. Arch. int. Pharmacodyn., 1975, 214, *188.* — [4] Кожечкин С. Н., Островская Р. У. Бюлл. эксперим. биол., 1976, 82, 12, *1448.* — [5] Guidotti A., Toffano G., Costa E. Nature, 1978, 275, *553.* — [6] Островская Р. У., Молодавкин Г. М., Порфирьева Р. П., Зубовская А. М. Бюлл. экспер. биол., 1975, 79, 3, *50.* — [7] Андреев Б. В., Аршанский Е. Ш., Галустьян Г. Э., Марусов И. В. В кн.: Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л., 1978, *56.* — [8] Briley M. S., Langer S. Z., Eur J. Pharmacol. 1978, 52, *129.* — [9] Martin J. L., Candy J. M. Neuropharmacology, 1978, 17, *993.* — [10] Клыгуль Т. А., Криволапов В. А. Фармакол. и токсикол., 1966, 29, 2, *241.* — [11] Geller I., Seifter J. Psychopharmacologia, 1960, 1, *482.* — [12] McMillan D. E. Fed. Proc., 1975, 34, *1870.* — [13] Stein L., Wise C. D., Belluzzi J. D. In: Mechanism of Action of Benzodiazepines., N. Y., 1975, *29.* — [14] Островская Р. У., Воронина Т. А. Бюлл. экспер. биол., 1977, 83, 3, *293.* — [15] Cook L., Sepinwall J. In: Proceedings of 6-th International Congress of Pharmacol., 1975, 3, *223.* — [16] Sullivan J. W., Sepinwall J., Cook L. Fed. Proc., 1978, 37, *619.* — [17] Литвинова С. В. В кн.: 23-е Совещ. по проблемам высш. нервн. деят., т. 2, Горький, 1972, *44.* — [18] Паткина Н. А. Фармакологическое изучение позитивно-подкрепляющих и аверсивных эффектов электрической стимуляции гипоталамуса. Автореф. канд. дисс., Л., 1974. — [19] Jacobs B. L., Cohen A. J. Comp. physiol. Psychol., 1976, 90, *102.* — [20] Андреев Б. В. Бюлл. экспер. биол., 1978, 86, *552.* — [21] Андреев Б. В., Аршанский Е. Ш. ВИНИТИ, 1978, № 1354—78 Деп., *1.* — [22] Галустьян Г. Э., Прянишников В. А. Бюлл. экспер. биол., 1978, 85, *623.* — [23] Biggio G., Casu M., Corda M. G., Vernaleone F., Gessa G. L. Life Sci., 1977, 21, *525.* — [24] Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, *179.* — [25] Jung M. J., Lippert B., Metcalf B. W., Schechter P. J., Bohlen P., Sjoerdsma A. J. Neurochem., 1977, 28, *717.* — [26[Gent J. P., Normanton J. R. Brit. J. Pharmacol., 1978, 64, *383.* — [27] Sawaja M. C. B., Horton R. W., Meldrum B. S. Epilepsia, 1975, 16, *649.*

ON THE PROBLEM OF SIGNIFICANCE OF GABA-ERGIC PROCESSES FOR REALIZATION OF DIAZEPAM ANXIOLYTIC EFFECT

B. V. Andreev, G. E. Galust'yan, I. V. Marusov

Summary

Participation of the GABA-ergic processes in the realization of the anxiolytic effect of diazepam, a standard benzodiazepine tranquilizer, was studied on rats. It was demonstrated that GABA-ergic substances (muscimol, gamma-acetylene-GABA) neither imitated nor potentiated the tranquilizing effect of diazepam in different methodological variations of the experiment. However, these could activate the sedative component in the spectre of its psychotropic activity. On the basis of those findings, as well as of the results of histochemical analysis it was assumed that the anxiolytic effect of benzodiazepine tranquilizers could be realized through mechanisms other than GABA-ergic ones.

О ЦЕЛЯХ И ВОЗМОЖНОСТЯХ ЗАМЕНЫ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАТЯЖНЫХ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

(Теоретические предпосылки)

И. П. Лапин

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

Если вспомнить основные показания к назначению транквилизаторов, то нельзя не обратить внимания на то, что одной из наиболее обширных и трудных для лечения областей являются длительные (многомесячные и многолетние) расстройства в виде затяжных и повторных невротических и неврозоподобных состояний, хронического эмоционального стресса, повторных и частых конфликтных ситуаций и тревожных переживаний. Систематическое употребление транквилизаторов больше всего именно здесь наталкивается на опасное препятствие в виде риска развития лекарственной зависимости. Для транквилизаторов самого широко и успешно применяемого ряда бензодиазепинов (элениума, седуксена и др.) она была установлена сравнительно недавно. Как обойти или преодолеть это препятствие — этот вопрос, насколько мне известно, специально не исследован. К решению этого вопроса можно идти по меньшей мере тремя путями: 1) полностью отказаться от транквилизаторов и применять только психотерапию во всех ее современных вариантах (индивидуальная, групповая, семейная и т. д.), 2) найти такую процедуру минимального использования транквилизаторов (уменьшение суточной и курсовой дозы, укорочение курсов и удлинение и учащение перерывов в их приеме), которая была бы безопасной для развития зависимости, 3) заменить транквилизаторы такими препаратами, которые оказывали бы сходное терапевтическое действие, но были бы свободны от эффектов, определяющих развитие зависимости. Если бы даже транквилизаторы не вызывали зависимости, первый и третий пути сохранили бы свое значение, так как достижение надежного лечебного эффекта без препаратов лучше, чем с ними, и, как будет показано ниже, есть препараты, которые теоретически представляются более перспективными, чем транквилизаторы. Естественно, что ни один из путей не исключает других, учитывая индивидуальные особенности больных, разнородность показаний, различия в терапевтической среде больных и другие факторы. Наоборот, перспективным может быть правильное использование всех трех путей. Кратко рассмотрим каждый из них в отдельности.

1. Психотерапия с абсолютным отказом от препаратов. Даже в такой крайней форме она заслуживает быть главным способом лечения затяжных невротических состояний и профилактики их осложнений. Тем не менее длительная систематическая психотерапия, даже когда она сможет быть организационно полноценной, вряд ли полностью исключит применение любых лекарств хотя бы потому, что в современном обществе, где лекарства столь популярны, их прием играет значимую роль «самопсихотерапии». Если бы отказ от лекарств и стал возможным после достижения совершенства психотерапевтической службы (включающего оптимальное соответствие личностей врача и больного, надежность режима их контакта и т. п.), осуществление его было бы, наверно, неправильным, поскольку искусственно ограничило бы выбор способов лечения. Кроме того, неполучение лекарств по назначению врача или даже их запрет, исходящий от него, могут у части больных повлечь за собой самолечение, обращение к непрофессиональной помощи (ср. с неэффективностью «сухих законов»).

2. «Минимализация» приема транквилизаторов к настоящему времени научно не разработана. Поэтому мы не знаем, каковы конкретные условия применения их (дозы, длительность курсов и перерыв и др.), безопасные в отношении риска лекарственной зависимости. Знания по этому вопросу медленно накапливаются пока лишь из эмпирического опыта широкого применения транквилизаторов. О том, насколько медленно это происходит, можно судить и по тому, что, несмотря на многолетнее повсеместное использование других, небензодиазепиновых, транквилизаторов: производных пропандиола (мепробамата, каризопродола), триоксазина, холинолитиков и др., мы не знаем точно о величине риска развития зависимости от этих средств. Насколько можно судить по необобщенным данным и по практике лечения, риск при приеме этих препаратов значительно меньше, чем в случае бензодиазепинов, но и терапевтическая активность этих препаратов намного ниже, чем у бензодиазепинов. Для получения конкретных и надежных результатов и рекомендаций по безопасной процедуре лечения транквилизаторами необходимы специально спланированные клинические исследования. Теоретически вероятно, что среди постоянно появляющихся новых транквилизаторов, особенно среди далеких по химической структуре и фармакологическому действию от барбитуратов и бензодиазепинов, могут оказаться такие, которые не вызывают зависимости. Возможно, что они уже существуют в практике. Однако для ответа на вопрос о риске развития зависимости требуется весьма длительное время, большое количество наблюдений, поэтому сегодня еще нельзя уверенно назвать безопасные транквилизаторы для длительного приема. Из-за того, что мы не знаем причин появления зависимости, в частности начальных факторов

(какие химические структурные элементы препаратов, их физико-химические свойства, воздействие на какие биохимические системы организма запускают механизмы формирования зависимости), в настоящее время еще невозможен обоснованный синтез безопасных транквилизаторов. Такие препараты пока может выявить только длительная медицинская практика.

3. Чем можно заменить транквилизаторы? И для чего, помимо устранения риска зависимости, надо их заменять? Какими другими психотропными препаратами? Последний вопрос показывает, что без рассмотрения пока намеренно оставлены те препараты растительного и животного происхождения, которые в широком спектре своего действия имеют умеренный или слабый транквилизирующий эффект. В выборе другого класса препаратов следует исходить, как сказано выше, из основных эффектов транквилизаторов, определяющих их терапевтическое действие. Оно, в свою очередь, заключается главным образом в уменьшении эмоциональной напряженности, тревоги, страха и устранении широкого круга невротических и неврозоподобных расстройств [1], из которых для дальнейшего рассмотрения необходимо подчеркнуть невротическую депрессию как «один из основных общеневротических симптомов» [2]. Эти симптомы и синдромы смягчают и трициклические антидепрессанты, прежде всего те из них, которые обладают более выраженным транквилизирующим эффектом (амитриптилин, хлоримипрамин, инсидон, а также такие препараты, как тиоридазин, хлорпротиксен), т. е. препараты, занимающие на схемах соотношения фармакологической и клинической активности [3—5] места в правой части ряда антидепрессантов, расположенных слева направо в порядке нарастания у них транквилизирующего и уменьшения психостимулирующего (адренопозитивного) эффектов. Имипрамин (мелипрамин), дезипрамин и другие препараты левой части ряда значительно менее показаны или даже часто противопоказаны у больных неврозами и у лиц с хроническим эмоциональным стрессом не только потому, что транквилизирующий эффект у них слабее, но и потому, что за счет своего адреносенсибилизирующего эффекта они могут вызвать нарушения сердечной деятельности, усиливая воздействие на сердце и сосуды нередко повышенных при стрессе (особенно в начальных стадиях) концентраций катехоламинов крови.

Уже в первых работах по исследованию имипрамина как первого трициклического антидепрессанта на здоровых и на больных неврозами было установлено его успокаивающее действие, отмечен характерный эффект, названный удачно в немецкой литературе «дистанцированием»: все события ясно воспринимались, но «дезактуализировались», что сказывалось ослаблением эмоционального отношения к ним. Такое действие наблюдали и мы в нашей лаборатории в начале 60-х годов при первых самоэкспериментах с тофранилом (см. [3,6]). Действительно, опыт

лечения больных неврозами подтвердил, что антидепрессанты амитриптилин и имипрамин эффективны в лечении больных с различными формами неврозов [7, 8], превосходя по силе действия диазепам (седуксен [7]). Тиоридазин (меллерил) также оказался значительно эффективнее диазепама [9]. Он вызывал исчезновение практически всей невротической симптоматики. Отмечены положительные результаты лечения миансерином состояний тревоги в общей медицинской практике [10], хлоримипрамином — фобических и навязчивых состояний [11]. Положительный практический опыт дал основание рекомендовать антидепрессанты в малых дозах больным с выраженными невротическими симптомами любой этиологии, особенно при наличии депрессии [7]. Уместно заметить, что эффективны малые дозы антидепрессантов (50—100 мг в сутки), которые намного ниже тех, которые необходимы для создания обязательных для антидепрессивного эффекта устойчивых концентраций этих препаратов в крови больных эндогенной депрессией. Такое сопоставление доз может служить косвенным свидетельством в пользу того, что механизмы действия малых и больших доз антидепрессантов качественно разные. Сходство эффектов транквилизаторов и антидепрессантов не случайно. В его основе весьма близкое друг к другу тормозящее влияние тех и других препаратов на лимбические структуры мозга (миндалевидный комплекс, гиппокамп и др.) — образования, с патологической возбудимостью которых связывают происхождение эмоциональной напряженности, тревоги и страха. А есть ли зависимость от антидепрессантов? Систематический поиск ответа на этот вопрос в литературе дал отрицательный результат: зависимость от антидепрессантов не описана. Появление вегетативных (или сомато-вегетативных) симптомов после одномоментной отмены антидепрессантов, как и нейролептиков [12], не противоречит такому выводу. Анализ литературных данных показывает, что после отмены практически любого длительно принимаемого препарата появляются симптомы (главным образом адренергической активации — в области вегетатики и повышенной возбудимости — в поведении), сходные с проявлениями синдрома отмены (withdrawal syndrome). Однако этого не достаточно, чтобы отнести препарат к вызывающим истинную лекарственную зависимость.

Итак, при затяжных и (или) повторных невротических или неврозоподобных состояниях целесообразно заменять транквилизаторы трициклическими антидепрессантами.

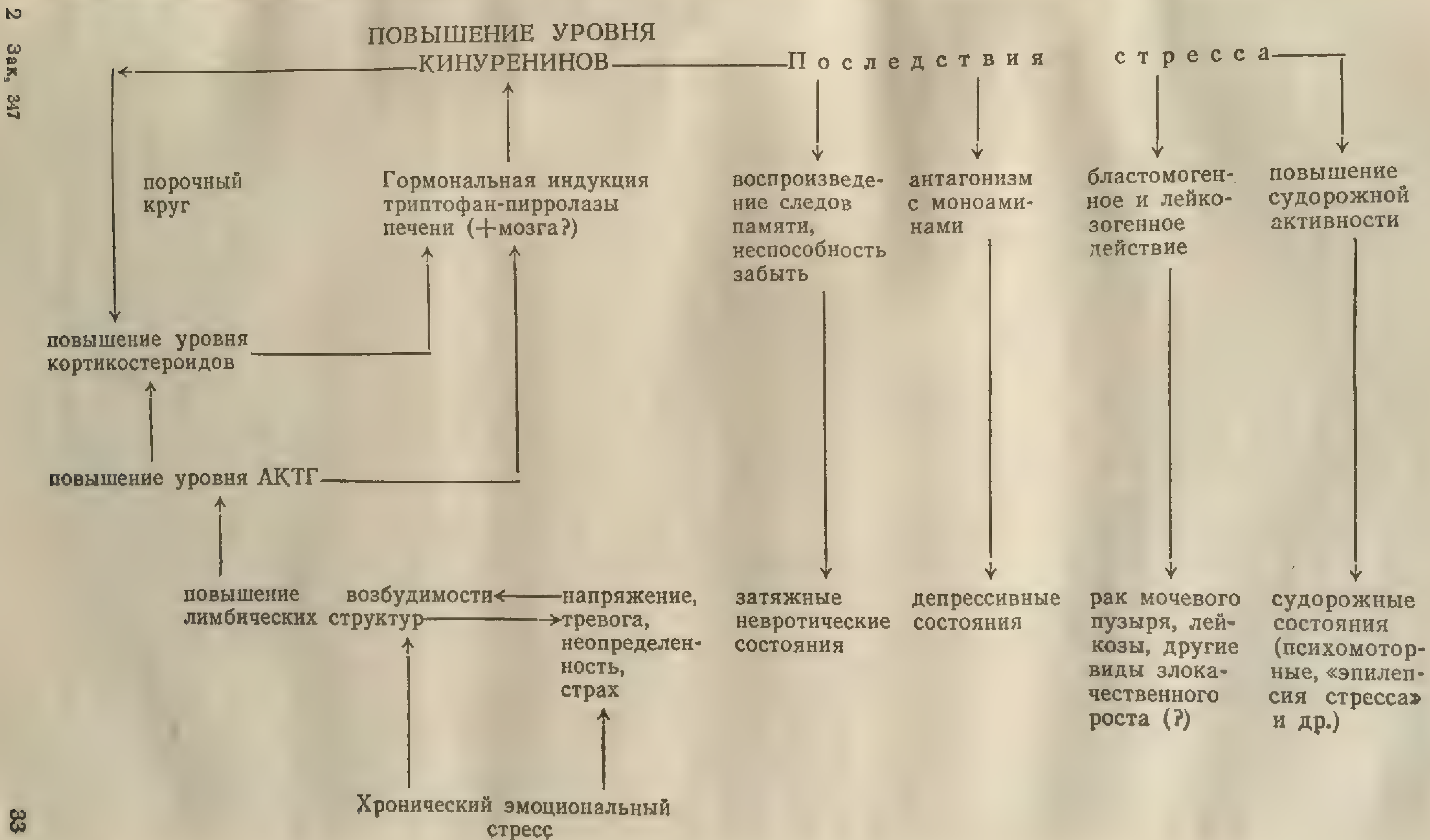
Последствия хронического эмоционального стресса

1. Повторные частые невротические и неврозоподобные состояния. Из этой сложнейшей и многосторонней проблемы в данной статье уместно выделить лишь один момент, наиболее тесно связанный с темой статьи. Вряд ли можно отрицать, что повторность невротических и неврозоподобных состояний после или на

фоне хронического эмоционального стресса связана, помимо множества других причин, с так называемыми «тяжелыми воспоминаниями», неспособностью забыть, условно-рефлекторными механизмами. Могут ли помочь тут психотропные средства? Какие из них обладают наиболее избирательным тормозящим действием именно на воспроизведение хранящейся в памяти информации? К таким препаратам принадлежат, как известно [13, 14], прежде всего холинолитики: скополамин, амизил, метамизил. Последние два относятся по современной классификации [15] к транквилизаторам. Сейчас еще мало известно о степени риска развития зависимости от холинолитиков, вероятно, потому, что их не применяли так широко и длительно, как бензодиазепины. Остальные транквилизаторы, например новые препараты из производных гамма-аминомасляной кислоты (фенибут и др.), как и представители других классов психотропных препаратов, в отношении влияния на воспроизведение следов памяти исследованы еще не достаточно для того, чтобы говорить об их практическом применении с этой целью. Странным образом бурное развитие фармакологии памяти в последнее десятилетие пошло почти исключительно по пути изыскания и изучения средств, улучшающих память (стрихнин, фенамин и др.), в то время как широкое распространение неврозов требует прежде всего препаратов противоположного действия, на что уже было обращено внимание при рассмотрении современных задач поиска лекарств, влияющих на память и обучение [16]. Помимо тормозящего влияния на воспроизведение следов памяти, ценным для лечения и профилактики повторных невротических состояний является, конечно, основной транквилизирующий эффект холинолитиков, в механизме которого, как и в основе сходного эффекта антидепрессантов, ведущее значение имеет торможение структур лимбической системы.

2. *Депрессивные состояния.* В последнее время в литературе уже была отмечена вероятность связи хронического эмоционального стресса с депрессией через обеднение мозга моноаминами [17] и накопление в организме кортикостероидов и кинуренинов — метаболитов аминокислоты триптофана (ТРФ) [18]. Нарушение гомеостатической регуляции функции надпочечников, приводящее к повышению уровня кортикостероидов, продемонстрировано с помощью дексаметазонового теста и у больных с эндогенной депрессией [19]. Трициклические антидепрессанты могут оказаться полезными для разрывания биохимической связи между стрессом и депрессией и предупреждения тем самым этого аффективного последствия стресса, так как они, с одной стороны, компенсируют снижение интенсивности моноаминергических процессов в поздние сроки стресса за счет своих адрено-, дофамино- и серотонинопозитивных эффектов и, с другой стороны, тормозят активность триптофан-пирролазы (ТП) печени [20] — ключевого фермента образования кинуренина из ТРФ.

Кинуренины как биохимическая связь между хроническим эмоциональным стрессом и его последствиями



Если учесть экспериментальные данные о противодействии кинуренинов антидепрессантам [21] и ТРФ [22], применяемому нередко в качестве антидепрессанта, можно признать заслуживающей внимания попытку усилить антидепрессивное действие ТРФ путем снижения продукции кинуренинов в результате применения ингибитора ТП [23]. На животных субстратную индукцию ТП, вызванную введением ТРФ, тормозили антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы [24]. Такое сочетание может оказаться полезным и в клинике. Та же идея оправдывает терапевтический подход, состоящий в сочетании трициклических антидепрессантов с ингибиторами ТП. Наиболее доступный в практике и хорошо изученный в эксперименте ингибитор ТП аллопуринол (венгерский препарат милурит) недавно признан не подходящим для цели торможения ТП у больных на том основании, что он мало увеличивает подъем уровня ТРФ мозга животных после нагрузки ТРФ и не предупреждает снижения этого подъема, вызванного введением гидрокортизона или стрессом иммобилизации [25]. Такое возражение представляется серьезным, однако не решающим, поскольку основания для него получены только на животных. При реализации идеи торможения ТП аллопуринол может быть заменен другим ингибитором ТП, например никотинамидом, как сделано недавно в специальном запланированном на 3 года исследовании в Канаде [26]. Таким образом, по приведенным выше представлениям, задача состоит в снижении уровня кортикостероидов и кинуренинов в организме при стрессе для профилактики депрессий.

3. *Злокачественный рост*. Казавшаяся ранее, наверно, большинству медиков невероятной или маловероятной связь между психическими процессами и новообразованиями в последние годы стала предметом обсуждения не только в медицинской литературе, но и в художественной, и в журналистике. Специально отмечено, что появлению опухоли часто предшествуют длительное психическое напряжение, разнообразные формы стресса [27, 28]. Недавно мы обратили внимание на то, что между длительным эмоциональным стрессом и некоторыми видами злокачественного роста может существовать «биохимический мост» в виде повышенного количества кинуренинов. В последние годы интенсивно исследовали бластомогенное и лейкозогенное действие кинуренинов, их роль в возникновении рака мочевого пузыря и лейкозов (см. [29]) и совершенно вне связи с этим — их нейротропное действие (см. [30]). Было подчеркнуто возможное значение повышенного образования кинуренинов и длительного существования их высокого уровня в результате «порочного круга» (они активируют кору надпочечников и вследствие этого вызывают гормональную индукцию ТП, что приводит к новому увеличению образования кинуренинов) для отдаленных последствий эмоционального стресса в виде аффективных расстройств [18, 30]. Теперь к этим последствиям может

быть, по всей вероятности, добавлен злокачественный рост. Мы не знаем еще, отличаются ли частота и тяжесть длительного эмоционального стресса при раке мочевого пузыря и при лейкозах, с одной стороны, и при других видах опухолей, с другой, есть ли данные о бластомогенном действии кинуренинов при других формах злокачественного роста, кроме рака мочевого пузыря и лейкозов. Ответы на эти вопросы представляют, по нашему мнению, первостепенное значение для приближения к познанию причин связи между психикой и злокачественным ростом, к целенаправленному вмешательству в эту связь с целью профилактики опухолей, к выявлению с помощью психологического, психиатрического и биохимического исследования лиц с повышенным риском заболевания злокачественными новообразованиями.

В связи с вопросом о связи между нейротропными и бластомогенными и лейкозогенными эффектами кинуренинов интересны факты, полученные в нашей лаборатории в последнее время. Обнаружено, что характерное центральное возбуждающее действие, наблюдаемое после введения кинуренинов в желудочки мозга, есть и у мышей тех генетических линий (C57Bl/6 и CC57BR), которые были ранее использованы для установления бластомогенного и лейкозогенного эффектов кинуренинов [29]. Примечательно, что антраниловая кислота, не обладающая этими эффектами, не оказывала возбуждающего действия.

Совокупность приведенных выше фактов и соображений позволяет поставить вопрос о целесообразности испытания у лиц с длительным эмоциональным стрессом и у больных с затяжными невротическими расстройствами курсового приема антидепрессантов как средств транквилизирующего действия и ингибиторов ТП (милурита и др.) — под контролем экскреции кинуренинов с мочой или, если позволит техника исследования, их концентрации в крови — для профилактики рака мочевого пузыря и лейкозов. До настоящего времени психотропные средства рекомендуют применять не для профилактики, а у больных с уже обнаруженными опухолями с целью улучшения их психического состояния [31].

Есть, по всей вероятности, глубокие причины того, что кинуренины и вызывающая их повышенное образование гиперфункция коры надпочечников объединяют и длительный эмоциональный стресс, и депрессию, и злокачественный рост. Эти причины скрыты между психогенными стойкими нарушениями гомеостаза, то есть теми изменениями, которые приобретают решающее значение в возрастной патологии, где депрессия и рак (вместе с ожирением, сахарным диабетом пожилых, атеросклерозом, гипертонической болезнью и снижением резистентности к инфекциям) входят в число 7 болезней, являющихся причиной смерти большинства людей [32]. Не исключено, что, как и неспецифические для одной какой-либо болезни кортикостероиды, кинуренины — «дети стресса» [18] — играют значимую роль в ге-

незе и других болезней возрастной патологии. И если в отношении возрастной патологии идея о роли кинуренинов сегодня всего лишь предположение, то для еще одной сферы применения транквилизаторов, а именно эпилепсии и разнообразных судорожных состояний, недавно обнаружены в эксперименте факты, свидетельствующие о вероятности вовлечения кинуренинов в развитие судорог [33, 34]. В случае подтверждения этих данных у человека, логически возникнет новый вопрос о средствах, уменьшающих образование кинуренинов в мозге и их проникновение из крови в мозг, о препаратах, противодействующих судорожному эффекту кинуренинов. Готовясь к поиску таких средств, можно уже сейчас взвесить все «за» и «против» предстоящего использования антидепрессантов, холинолитиков, ингибиторов ТП, серотонинопозитивных препаратов (мексамина и др.) в профилактике и лечении судорожных состояний вместо (или наряду) традиционно применяемых бензодиазепиновых транквилизаторов.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Александровский Ю. А. Клиническая фармакология транквилизаторов, М., Медицина, 1973. — [2] Губачев Ю. М., Иовлев Б. В., Карвасарский Б. Д., Разумов С. А., Стабровский Е. М. Эмоциональный стресс в условиях нормы и патологии человека. Л., Медицина. 1976. —[3] Лапин И. П. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1964, 2, *281.* —[4] Лапин И. П. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, *31.* —[5] Kielholz P. et al. Dtsch. med. Wschr., 1963, 88, 34, *1617.*— [6] Лапин И. П. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1963, 4, *613.* —[7] Мехилане Л. С., Васар Х. Р. Материалы 1-го съезда невропатологов, нейрохирургов и психиатров ЭССР. Таллин, 1977, *123.* —[8] Wittenborn J. R., Kiremitçi N. Arch. Gen. Psychiatry, 1975, 32, *1172.* —[9] Мехилане Л. С. Материалы 1-го съезда невропатологов, нейрохирургов и психиатров ЭССР. Таллин, 1977, *119.* — [10] Murphy J. E., Br. J. Clin. Pharmacol., 1978, 5, Suppl. 1, *81.* — [11] Waxman D. J. Int. Med. Res., 1977, 5, Suppl. 5, *99.* —[12] Прохорова И. С., Ласкова Н. Б. В кн.: Вопросы психофармакологии (Лекарственный патоморфоз психических заболеваний). М., 1976, *127.*—[13] Ильюченок Р. Ю. Фармакол. и токсикол., 1970, 2, *237.* —[14] Ильюченок Р. Ю. Ж. высш. нервн. деят., 1974, 6, *1211.* — [15] Машковский М. Д. Лекарственные средства, изд. 8-е, М., Медицина, 1977, ч. 1. — [16] Lapin I. P. 5th Int. Congress Pharmacol. SanFrancisco, 1972, Abstr. Invit. Presentat., Bethesda, 1972, *242.* —[17] Нуллер Ю. Л., Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1976, 5, *717.* — [18] Лапин И. П. В кн.: Эмоциональный стресс и пограничные нервно-психические расстройства. Л., 1977, *48.* — [19] Нуллер Ю. Л., Остроумова М. Н. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1978, 3, *381.* — [20] Самсонова М. Л. Фармакологическое исследование триптофана как антидепрессанта. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1972. — [21] Lapin I. P. Activ. nerv. sup. (Praha), 1974, 16, 4, *260.* — [22] Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1972, 26, *237.* — [23] Shopsin B. Neuropsychobiology, 1978 4, *189.* — [24] Самсонова М. Л., Оксенкруг Г. Ф. Вопр. медхимии, 1972, 3, *27.*—[25] Joseph M. et al., Biochem Pharmacol., 1976, 25, *2599.* — [26] Psychopharm. Bull., 1978, 14, 2, *68.* — [27] Герасименко В. Н., Марилов В. В., Артющенко Ю. В., Марилова Т. Ю. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Кор-

сакова, 1978, 9, *1399.* —[28] Achte K. et al. Cancer and Psyche. Akateeminen Kirjakauppa, Helsinki, 1970. — [29] Раушенбах М. О. (ред.) Роль эндогенных факторов в развитии лейкозов. М., Медицина, 1974. —[30] Лапин И. П. Ж. Всесоюзн. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, 1976, 21, 2, *151.* —[31] Невзорова Т. А. Клин. мед., 1976, 8, *16.* —[32] Дильман В. М. Физиология человека, 1978, 4, *579.* —[33] Lapin I. P. J. Nerv. Transmission, 1978, 2, 1, *37.* — [34] Lapin I. P. Pharmacol. Res. Comm., 1978, 10, 1, *81.*

GOALS AND POSSIBILITIES OF THE SUBSTITUTION OF TRANQUILLIZERS IN THE TREATMENT OF PROTRACTED NEUROTIC ABNORMALITIES AND IN THE PROPHYLAXIS OF AFTER-EFFECTS OF CHRONIC EMOTIONAL STRESS

(theoretical considerations)

I. P. Lapin

Summary

Experimental and clinical grounds are presented for advisability of the substitution of benzodiazepine tranquillizers by tricyclic antidepressants in small doses and anticholinergics in the treatment of protracted neurotic abnormalities in order to lower risk of tranquillizers dependence. The following ideas are critically considered. 1. Necessity of the search and the use of drugs inhibiting reproduction of memory traces of psychotraumatic information for the prophylaxis of relapses of neuroses and neurosis-like states. 2. Administration of tricyclic antidepressants during chronic emotional stress for prevention of neurotic depressions as one of its after-effects. 3. Prophylaxis of some forms of malignant illnesses (leucoses, cancer of the bladder etc) by inhibition of the synthesis of kynurenines — blastomogenic metabolites of tryptophan (by administration of inhibitors of tryptophan pyrrolase, e. g. allopurirol), which are suggested to form a «biochemical bridge» between stress and malignancy. 4. New trend in the search of anticonvulsants which is based on recent finding of the convulsive effect of intracerebrally administered kynurenines. It seems perspective to test as potential anticonvulsants inhibitors of synthesis and antagonistst of kynurenines.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕНАЗЕПАМА В ПСИХОНЕВРОЛОГИИ

Э. А. Бабаян, Г. А. Ульянова, Г. М. Руденко, В. К. Лепахин

Фармакологический комитет Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР и Отдел организации клинических испытаний лекарственных средств Центрального научно-исследовательского института судебной психиатрии им. В. П. Сербского

Настоящее сообщение представляет собой краткую информацию о результатах клинического изучения в психиатрических и неврологических клиниках нового оригинального отечественного транквилизатора бензодиазепинового ряда — феназепама.

Феназепам был синтезирован в Одесском Университетско-академическом комплексе, а фармакологически изучен и предложен для клинических испытаний в качестве транквилизатора Институтом фармакологии АМН СССР. Клинические испытания препарата были разрешены Фармакологическим комитетом 27 декабря 1974 г. Среди испытывавших феназепам клинических учреждений были крупнейшие психиатрические (Институт психиатрии АМН СССР, ЦНИИ судебной психиатрии им. В. П. Сербского, Ленинградский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, Московский институт психиатрии МЗ

	Отрицательный результат	Положительный результат
Психосоматические заболевания	4%	96%
Алкогольные психозы	10,4%	89,6%
Неврозы	14,3%	85,7%
Хронический алкоголизм	16,2%	83,8%
Реактивные состояния	33,4%	66,6%
Шизофрения	40,9%	59,1%
Психопатии	41,1%	58,9%
МДП, циклотимия	43,4%	56,6%
Органическое заболевание ЦНС	50%	50%
Эпилепсия	54,7%	45,3%
Инволюционный параноид	60%	40%
Меланхолия	63,6%	36,4%

Эффективность феназепама при некоторых нозологических формах.

РСФСР, кафедра психиатрии 1-го Московского медицинского института и др.) и неврологические (Институт неврологии АМН СССР, кафедра нервных болезней 1-го Московского медицинского института и др.) учреждения.

На основании полученных результатов клинического изучения препарат был рекомендован фармакологическим комитетом для медицинского применения 8 октября 1976 г. и после внедрения в промышленное производство разрешен Приказом Министра здравоохранения СССР для широкого применения 10 ноября 1977 г. В период промышленного внедрения препарата Фармакологическим комитетом совместно с Институтом фармакологии АМН СССР были организованы дополнительные клинические

испытания с целью получения более широкой информации о препарате и ознакомления с ним практических врачей.

В настоящее время Фармакологический комитет располагает данными о применении феназепама у 1703 больных в психоневрологической практике. Такой объем наблюдений позволил всесторонне изучить особенности психотропной активности и эффективности препарата при лечении разнообразных заболеваний и состояний.

На рисунке отражена эффективность феназепама при лечении различных заболеваний. В число положительных наблюдений отнесены больные, у которых наблюдалось улучшение состояния различной степени, в число отрицательных результатов — больные с отсутствием эффекта или ухудшением состояния. Естественно, что наличие положительного терапевтического эффекта еще не свидетельствует о полном излечении больного, а лишь указывает на возможность достичь положительный эффект при применении феназепама. Учитывая краткость данного сообщения, более дифференцированная оценка эффективности препарата здесь не приводится, к тому же она в значительной степени затруднена (при оценке на общем контингенте больных) в связи с несоблюдением рядом клиник методических требований, предъявляемых к клиническим испытаниям, чего мы коснемся несколько позже.

Сравнительная оценка психотропной активности феназепама и других транквилизаторов

Сравниваемый транквилизатор	Психотропное действие							
	Гипнотическое	Анксиолитическое	Антиобсессивное	Антидепрессивное	Вегетотропное	Седативное	Миорелаксирующее	Влияние на сенестопохондрию
Лоразепам	++++	++==	+=−−	+	+	+	=	+=
Диазепам	++++ +++	++++ +++= −	++++ −×	+++−	++++ +−× −×	+++	++−	+++
Оксазепам	+	++++ +−	+	+	++		+++	
Хлордиазепоксид	++++ +	++++ +++−	+++	+++	+++	+	++=−	++
Нитразепам	++++ ++	++						
Медазепам	+			−			+	
Мепробамат	+++	+++	+	+++	+			
Триоксазин	+++	+++	+	++	+			
Грандаксин	+				−			
Тацитин				−				

В целом проведенные клинические испытания показали, что феназепам может быть отнесен к наиболее активным из применяемых в настоящее время транквилизаторов (см. таблицу). Психотропное действие препарата характеризуется прежде всего мощным анксиолитическим действием, по силе которого препарат превосходит большинство других транквилизаторов бензодиазепинового ряда. Одновременно с анксиолитическим эффектом у препарата наблюдается сильное гипнотическое действие, выраженное миорелаксантное, противосудорожное и вегетотропное действие.

Как и другие транквилизаторы бензодиазепинового ряда, феназепам оказался наиболее эффективным при состояниях, существенное место в клинической картине которых занимали тревога и чувство страха, что проявлялось независимо от нозологической принадлежности заболевания. В связи с этим препарат был рекомендован для применения в первую очередь у больных с различными невротическими (неврозоподобными) и психопатическими (психопатоподобными) состояниями, сопровождающимися тревогой, страхом, повышенной раздражительностью и напряженностью, а также эмоциональной лабильностью, сенесто-ипохондрическими расстройствами, навязчивостями, различными вегетативными дисфункциями и расстройствами ночного сна. При этом в качестве снотворного средства феназепам может применяться как при нарушениях засыпания, так и при интрасомнических расстройствах.

Некоторыми клиническими учреждениями было показано, что выраженный анксиолитический эффект феназепама обусловливает иногда довольно высокий эффект при его применении у больных не только с тревогой невротического уровня, но и при «психотической» тревоге: у больных с выраженными депрессиями, острыми психозами. Эти данные говорят о существенном отличии феназепама от широко применяемых в настоящее время бензодиазепиновых препаратов хлордиазепоксид (элениум), диазепам (седуксен), оксазепам (тазепам).

Существенно также, что с помощью феназепама в ряде случаев удавалось достичь улучшения у больных с сенесто-ипохондрическими и обсессивными состояниями в случаях, когда эмоциональная насыщенность переживаний была выражена слабо, либо вовсе отсутствовала.

Высокоэффективным оказался препарат и при лечении больных алкоголизмом. Назначение препарата при абстинентных состояниях часто приводило к купированию напряженности, тревоги и расстройств настроения уже в первые часы лечения. Отчетливым было воздействие феназепама и на явления патологического влечения к алкоголю и сомато-вегетативные проявления абстинентного синдрома. В ремиссии в период возникновения психопатологических нарушений, создающих угрозу рецидива алкоголизма, феназепам в ряде случаев оказывал не

только положительное воздействие на различные неврозоподобные и аффективные нарушения, но и на патологическое влечение к алкоголю, хотя и менее выраженное, чем в абстиненции.

При депрессивных состояниях эффект препарата был тем выше, чем менее выраженной была глубина депрессии и больший удельный вес в состоянии больных занимала тревога.

В качестве противосудорожного средства феназепам обнаружил свойства, характерные для других бензодиазепинов: устранял или смягчал психопатологические проявления заболевания, в ряде случаев уменьшал частоту припадков и, как правило, позволял уменьшать дозы применяемых противосудорожных средств.

Кроме того, в неврологических клиниках было показано, что, помимо разнообразных неврозоподобных состояний, обусловленных неврологическими заболеваниями, эпилепсии и расстройств сна, феназепам с успехом может применяться при лечении невритов и невралгий тройничного нерва, ряда разновидностей гиперкинезов и тиков и т. д.

Вместе с тем большинство клинических учреждений отметило, что специфические для бензодиазепинов побочные эффекты (миорелаксация, повышенная седация, атаксия и др.) на первых этапах лечения феназепамом встречаются относительно часто и бывают весьма выраженными. При сильных передозировках могут наблюдаться выраженные токсические реакции, вплоть до расстройств сознания. Однако при осторожном наращивании доз побочные эффекты могут быть сведены к минимуму или даже полностью устранены.

Таким образом, проведенные клинические испытания, организованные Фармакологическим комитетом, позволили получить достаточно отчетливую характеристику препарата. В организационном отношении они прошли успешно, так как сравнительно высокие темпы изучения позволили в максимально короткие сроки дать рекомендации о необходимости его промышленного производства и сократить скорости внедрения препарата.

В то же время клинические испытания выявили и ряд существенных недостатков в работе клинических баз Фармакологического комитета, в данном случае психиатрических и неврологических клиник. Прежде всего они касаются методологии клинического изучения новых лекарственных средств и порядка оформления и представления отчетов, передаваемых в Фармакологический комитет.

Не прибегая к перечислению клиник, следует указать, что далеко не все из них проводили клиническое изучение в строгом соответствии с существующими «Методическими указаниями по клиническому изучению новых психотропных лекарственных средств», использование которых является обязательным при изучении отечественных препаратов, находящихся на испытаниях. Это не только в значительной степени снижало качество

клинического изучения препарата в этих клиниках, но иногда делало мало сопоставимыми результаты, полученные в различных учреждениях. Отсутствие строгой последовательности, «этапности» в ходе изучения, рекомендованной в «Методических указаниях», приводило к тому, что в этих клиниках чаще назначались неадекватные дозировки, и у больных наблюдались чаще побочные эффекты.

Не все клинические учреждения проводили испытания с помощью прямых сравнений с существующими транквилизаторами. В лучшем случае сравнения давались на основании имеющегося клинического опыта, что также в известной степени снижало качество получаемых результатов. В то же время использование «Индивидуальных карт учета терапевтической активности нового психотропного средства», предусмотренное «Методическими указаниями», позволило бы клиникам использовать накапливаемый материал предыдущих и последующих испытаний в виде своеобразного «банка» карт, которые могут использоваться в различное время.

При сравнительных исследованиях клиники не всегда достаточное внимание уделяли подбору больных с целью целенаправленного формирования гомогенных групп, позволяющих достаточно достоверно сравнивать получаемые результаты.

В ряде случаев неудовлетворительными являлись и отчеты о результатах проведенных исследований, передаваемые в Фармакологический комитет. В отчетах часто отсутствовала достаточно четкая характеристика исходного состояния больных перед назначением препарата, описание динамики состояния под влиянием лечения, ее зависимость от исходного состояния и применяемых дозировок, сопутствующей терапии. Сведения о побочных эффектах не всегда давались с указанием частоты наблюдений и зависимости от дозировок. За редким исключением отчеты недостаточно иллюстрировались таблицами, графиками и т. д., хотя требования к отчетам, передаваемым в Фармакологический комитет, предъявляются такие же, как и к другим научным работам. Даже сведения об эффективности в зависимости от нозологической принадлежности или синдромальной квалификации больных некоторыми клиническими учреждениями представлялись лишь в общем виде.

Далеко не все клинические учреждения в своих отчетах четко формулировали рекомендации по составлению инструкции по медицинскому применению препарата, оптимальных дозировок и т. д., хотя одной из главных задач клинического изучения нового лекарственного средства, в том числе и психотропного, является разработка конкретных рекомендаций для практического врача.

Проведенный в июне 1978 г. Всесоюзный симпозиум «Новые психотропные средства» (Львов) показал, что подавляющее большинство клинических учреждений по завершении испыта-

ний располагает значительно более полноценным материалом, чем это представляется при анализе отчетов. Это свидетельствует о недооценке клиницистами значения передаваемых ими материалов в Фармакологический комитет, так как именно на основании рассмотрения этих материалов, а не на основании анализа последующих публикаций, решается судьба данного препарата: целесообразность или нецелесообразность его широкого применения и промышленного выпуска. А именно на этом этапе клиники часто представляют не вполне полноценный материал.

Естественно,что при рассмотрении Фармакологическим комитетом результатов клинического изучения такого «яркого» пре-препарата, как феназепам, значительно превосходящего большинство лекарственных средств, близких по своим фармакотерапевтическим свойствам, указанные недочеты не могут оказать существенного влияния на судьбу препарата. Значительно сложней дело может обстоять при рассмотрении нового препарата, отличающегося от уже существующих лишь незначительными преимуществами.

Учитывая сказанное выше, Фармакологический комитет Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР продолжает совершенствовать систему клинической апробации новых лекарственных препаратов, разрабатывая методические рекомендации и указания, требуя более строго выполнения от клинических баз существующих требований к порядку проведения испытаний и включая в число учреждений-испытателей лишь те клиники, которые представляют полноценные отчеты о проделанной работе.

CLINICAL STUDY OF PHENAZEPAM IN PSYCHONEUROLOGY

E. A. Babayan, G. A. Ul'yanova, G. M. Rudenko, V. K. Lepakhin

Summary

On the basis of experience accumulated in different clinics, the characteristics of phenazepam, the new derivative of benzodiazepine, are presented. Phenazepam is characterized with a pronounced anxiolytic effect excelling the majority of other tranquilizers in this respect. Due to this phenazepam has turned to be effective not only in neuroses but also in treatment of psychotic states, in anxious-depressive syndromes in particular. Besides phenazepam has appeared to be effective in treatment of alcoholism. With phenazepam as an example, a number of methodological and organizational problems concerned with clinical testing and introduction of new psychotropic drugs is considered on the basis of its clinical testing.

О СРАВНИТЕЛЬНОЙ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Н. Г. Шатрова, Г. М. Руденко

Психофармакологический Центр Фармакологического комитета Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР и Отдел организации клинических испытаний лекарственных средств Центрального научно-исследовательского института судебной психиатрии им. В. П. Сербского

Данная работа является отражением одного из аспектов систематических сравнительных клинических исследований транквилизаторов бензодиазепинового ряда, проводимых в Психофармакологическом Центре. Непосредственной побудительной причиной для организации подобных исследований явилась работа отечественной медицинской промышленности по налаживанию производства оригинальных (феназепам) и воспроизведенных (нозепам, сибазон и др.) транквилизаторов-бензодиазепинов и связанная с этим необходимость разработки клиницистами конкретных рекомендаций по выбору наиболее перспективных представителей данной группы для внедрения в промышленность.

К настоящему времени проведено сравнительное клиническое изучение 10 транквилизаторов бензодиазепинового ряда при общем числе наблюдений около 850. Число наблюдавшихся больных меньше — около 400, так как многие больные принимали 2—3 и более препаратов (последовательно, на различных этапах лечения). Изучение всех препаратов проводилось в строгом соответствии с «Методическими указаниями по клиническому изучению новых психотропных лекарственных средств», утвержденных Фармакологическим комитетом в качестве обязательных при испытании всех психотропных средств. На каждого больного заполнялась «Индивидуальная карта учета терапевтической эффективности нового психотропного средства».

Сравнительный анализ клинического действия изучавшихся транквилизаторов, проводимый по завершении испытаний каждого из них, прежде всего показал важность соблюдения целого ряда методических условий даже при изучении препаратов очень близких по своему химическому строению, фармакологической активности, механизму действия и клиническому эффекту: подбор гомогенных групп больных, единообразие в толковании и регистрации клинических, в т. ч. и побочных, эффектов, целенаправленный подбор дозировок, «чистота» опыта (назначение препарата в «чистом виде» или в сочетании с другими средствами) и т. д. Несоблюдение любого из этих и ряда других методических требований приводит к резкому искажению получаемых результатов как в оценке общей эффективности препаратов, так и в оценке их психотропных свойств, наблюдаемых в клинике, — спектра клинической психотропной активности.

Особенно существенное влияние на результаты сравнительных исследований всякий раз оказывал состав больных, эффективность изучавшихся препаратов у которых пытались сопоставлять. В связи с этим в период общей клинической оценки изучавшихся транквилизаторов с целью более корректного сопоставления их клинической психотропной активности проводилось специальное исследование препаратов на особо подобранных достаточно гомогенных группах больных. Для этого при изучении каждого из транквилизаторов нами целенаправленно формировались следующие 4 синдромальные группы больных:

астенические, ипохондрические, обсессивно-фобические и депрессивные состояния. Больные подбирались таким образом, чтобы на каждом из препаратов в одноименной синдромальной группе на лечении были больные максимально однородные по выраженности симптоматики, нозологической принадлежности, давности заболевания, этапу течения заболевания, полу и возрасту. Как показывает опыт работы с транквилизаторами, для больных с невротическими (неврозоподобными) состояниями наиболее эффективный путь гомогенизации групп больных (одновременно и наиболее трудоемкий) является либо последовательное назначение препаратов одному и тому же больному, либо подбор «двойников». Естественно, что при последовательном назначении препаратов должна быть уверенность в отсутствии остаточного терапевтического эффекта предыдущего лечения, а потому этот метод пригоден только у тех больных, у которых допустим перерыв в лечении.

Первую группу составили больные, психическое состояние которых определялось в основном астеническим симптомокомплексом. Пониженное настроение и тревога у больных этой группы были выражены минимально, суточные колебания аффекта не выявлялись. Сенесто-ипохондрические нарушения, если и наблюдались, были нестойкими, явления навязчивости отсутствовали. Таким образом, у больных данной группы астения, являющаяся наиболее легким видом патологии психики, была представлена практически в «чистом виде».

Во вторую и третью группы вошли больные с преобладанием в статусе соответственно сенесто-ипохондрических и обсессивно-фобических расстройств. Состояние больных данных групп отличалось значительно большим полиморфизмом. В большинстве случаев обнаруживалась отчетливая тревожная окрашенность переживаний, подавленность настроения, стертые суточные колебания симптоматики. Однако у части больных второй группы сенесто-ипохондрические нарушения имели более монотонный, стойкий характер без отчетливого снижения настроения, а у ряда больных третьей группы навязчивые расстройства не сопровождались заметной тревожной окраской и проявлялись в виде навязчивого мудрствования, ритуалов поведения и т. д. Как правило, имелась тенденция к затяжному течению синдрома. Указанные особенности давали основание расценивать состояние больных этих групп как более тяжелое, выступающее в структуре более сложных психопатологических синдромов по сравнению с астеническим. Кроме того, данные расстройства отличались меньшей подвижностью в ответ на терапию, что подтверждается мнением об относительной устойчивости синдрома в случаях, где в структуре невротических состояний имеют место ипохондрические проявления и навязчивости.

В четвертую группу были включены больные, в статусе которых, помимо разнообразной невротической (неврозоподобной)

симптоматики, выявлялся отчетливый депрессивный аффект, выступавший на первый план. В данной группе преобладали больные с неглубокими затяжными невротическими депрессиями с тревогой. Кроме того, сюда вошли также больные с тревожной депрессией средней тяжести и несколько больных, у которых депрессия по структуре приближалась к классической со слабо выраженным компонентом тревоги. Таким образом, в данной группе сосредоточены больные с наиболее глубокими психопатологическими расстройствами по сравнению с предыдущими группами. Они являются также и самыми устойчивыми по отношению к терапевтическому влиянию транквилизаторов, так как, по мнению большинства исследователей, транквилизаторы не обладают истинным антидепрессивным эффектом и оказывают лечебное действие лишь при самых легких депрессиях.

Таким образом, подбор больных, формирование и порядок перечисления синдромальных групп в данном исследовании отражает нарастание тяжести симптоматики и ее устойчивости к терапевтическому воздействию, что создает условия для полноценного сравнения транквилизаторов с целью выявления индивидуальных особенностей их клинического действия при достаточно корректном соблюдении целого ряда методических требований.

Всего таким методом было исследовано 8 транквилизаторов: феназепам, оксазепам, нитразепам, диазепам, бромазепам, клоразепат, празепам, лоразепам; 2 других транквилизатора (флунитразепам и флуразепам) в связи с недостаточным количеством препаратов исследовались только как гипнотики. Каждым из транквилизаторов в рамках данного исследования лечили 60 больных (по 15 больных каждой из формировавшихся групп). Таким образом, в целом анализируемый в настоящем сообщении материал исследования составили 480 наблюдений.

О психотропной активности изучавшихся транквилизаторов судили по терапевтическому эффекту, полученному к 30-му дню лечения. У каждого больного решение принималось альтернативно: «эффективен» и «неэффективен». К эффективному лечение относили в том случае, если у больного удавалось достичь достоверный и достаточно стойкий терапевтический эффект различной степени, к неэффективному — временное или незначительное улучшение состояния, отсутствие эффекта и ухудшение состояния. Таким образом, показатель эффективности в данном случае не должен пониматься как «излечение больного». Он свидетельствует лишь о возможности препарата вызвать достоверное улучшение в состоянии больного, т. е. о степени его психотропной активности при том или ином состоянии.

Сравнительные данные о степени психотропной активности изученных нами транквилизаторов по оценке их терапевтического эффекта на всем контингенте больных представлены на рис. 1. Как видно из рисунка, изученные транквилизаторы по

мере нарастания или убывания степени их терапевтической активности составляют непрерывный ряд; в нашем исследовании (от более активного к менее активному): феназепам, бромазепам, лоразепам, клоразепат, нитразепам, празепам, диазепам, оксазепам.

Дальнейший ход рассуждений о сравнении психотропной активности бензодиазепинов уже приводился нами на симпозиуме «Некоторые проблемы клинической и экспериментальной психофармакологии» (Москва, 30 ноября 1978 г.). Если бензодиазепины обладают избирательностью действия в отношении какой-либо невротической (неврозоподобной) симптоматики, то их эффективность должна существенно повышаться в соответствующей синдромальной группе больных, а их место в представленном выше ряду будет случайным. Однако анализ рис. 2 и 3

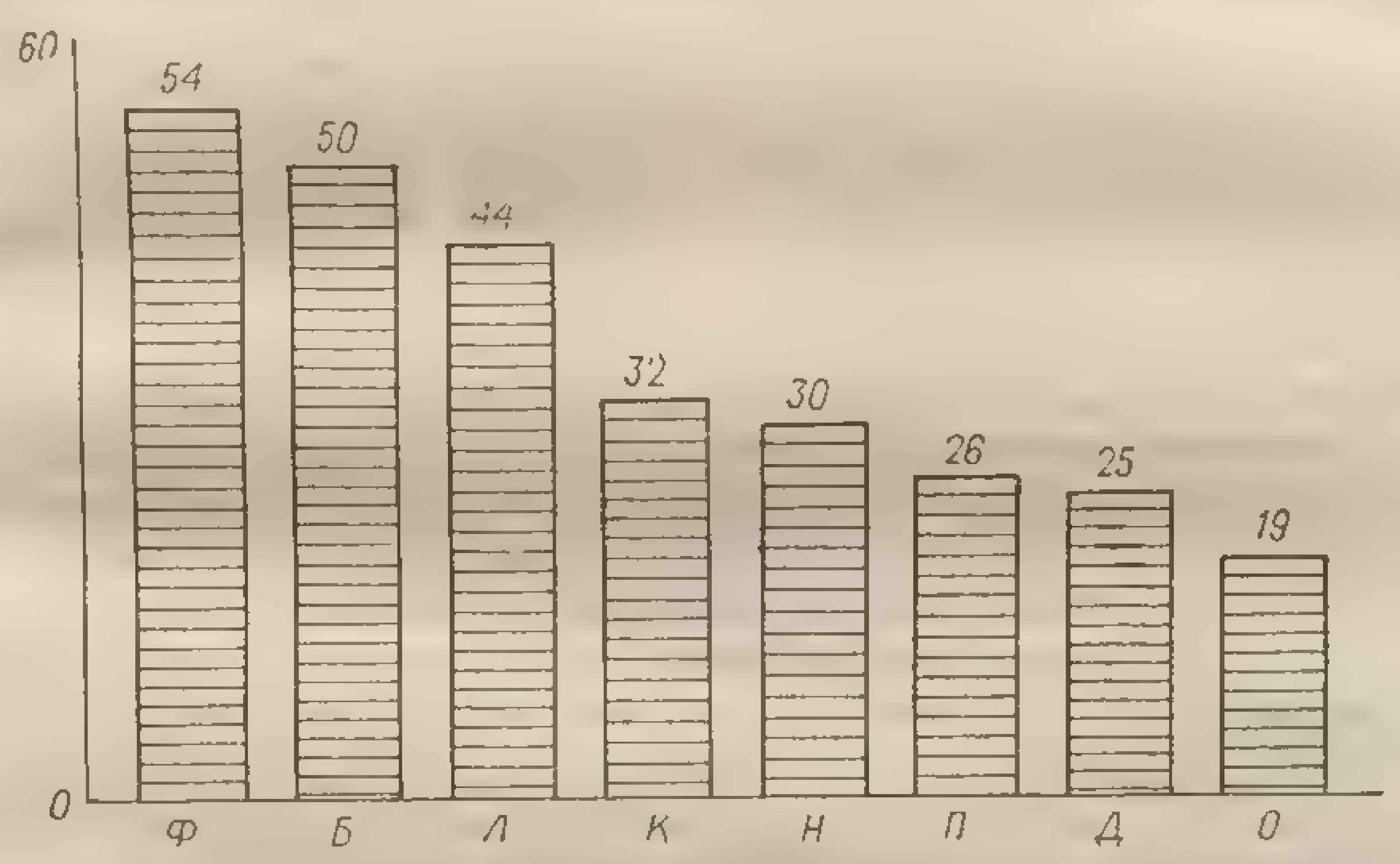


Рис. 1. Эффективность изучения транквилизаторов в целом. По вертикали — число больных с отчетливым положительным терапевтическим эффектом.

(результаты, полученные при всех изученных синдромальных группах) показывает, что в целом этот ряд полностью сохраняется, указывая на отсутствие элективности терапевтического действия у отдельных представителей данной группы химических соединений.

Это, на наш взгляд, связано с тем, что терапевтический эффект бензодиазепинов определяется одним, ведущим действием — противотревожной активностью, степень выраженности которой и определяет место каждого отдельного препарата в представленном ряду.

Особого внимания в этой связи заслуживает нитразепам, традиционно применяющийся в медицинской практике как снотворное средство. В нашем исследовании нитразепам по клиническому действию полностью подчиняется обнаруженным зако-

номерностям психотропной активности остальных изучавшихся препаратов. Эффективность его влияния на анализируемую в данной работе невротическую (неврозоподобную) симптоматику находится в соответствии с выраженностью противотревожной активности в спектре его действия.

Нитразепам превосходит оксазепам, диазепам и празепам как по гипнотическому, так и по противотревожному действию,

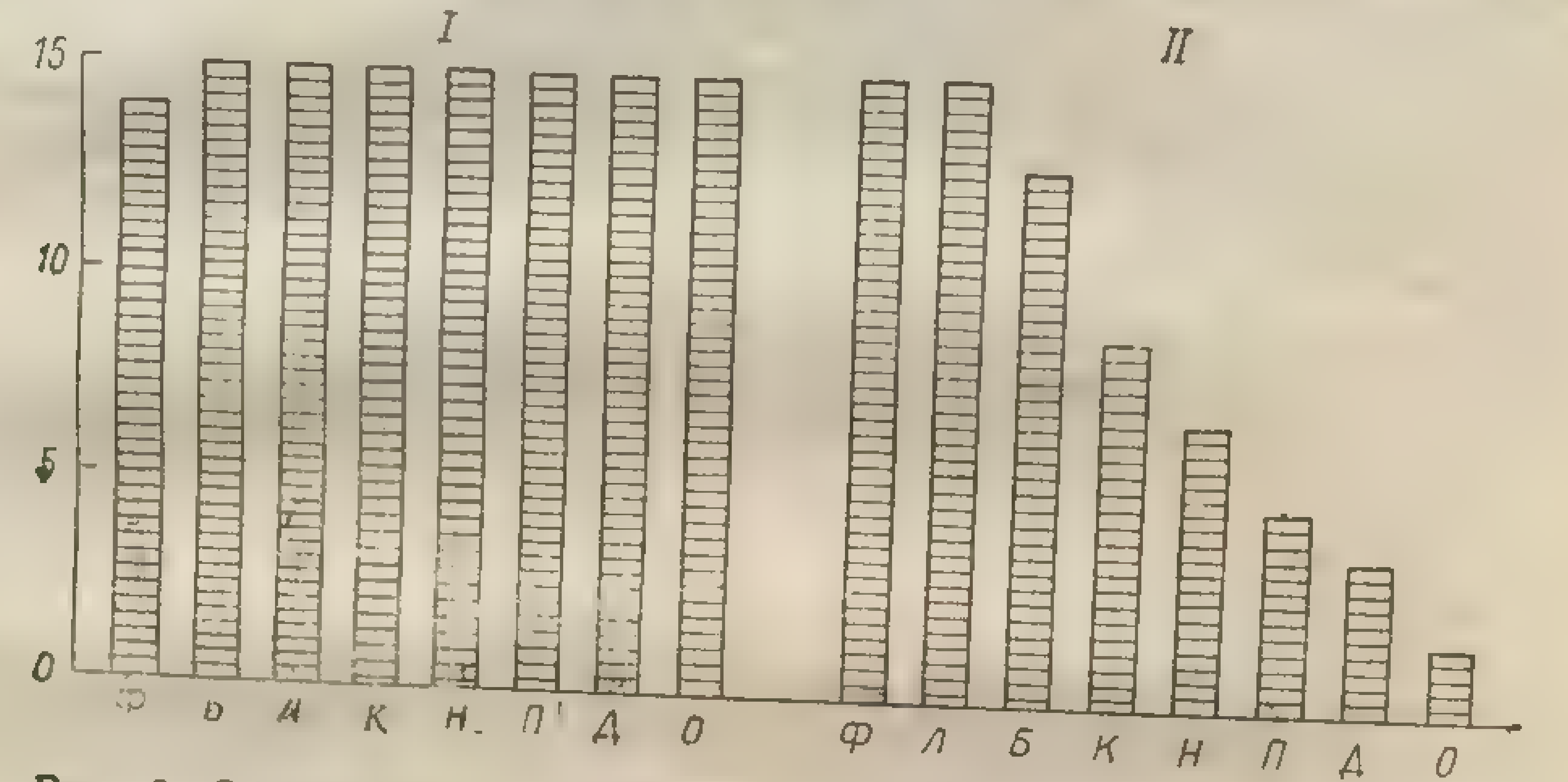


Рис. 2. Эффективность изученных транквилизаторов при лечении астенических (*I*) и ипохондрических (*II*) невротических состояний.
По вертикали — число больных с отчетливым положительным терапевтическим эффектом.

последнее же определяет его большую активность и в отношении прочей невротической (неврозоподобной) симптоматики. Аналогичным образом нитразепам, уступая клоразепату по дейст-

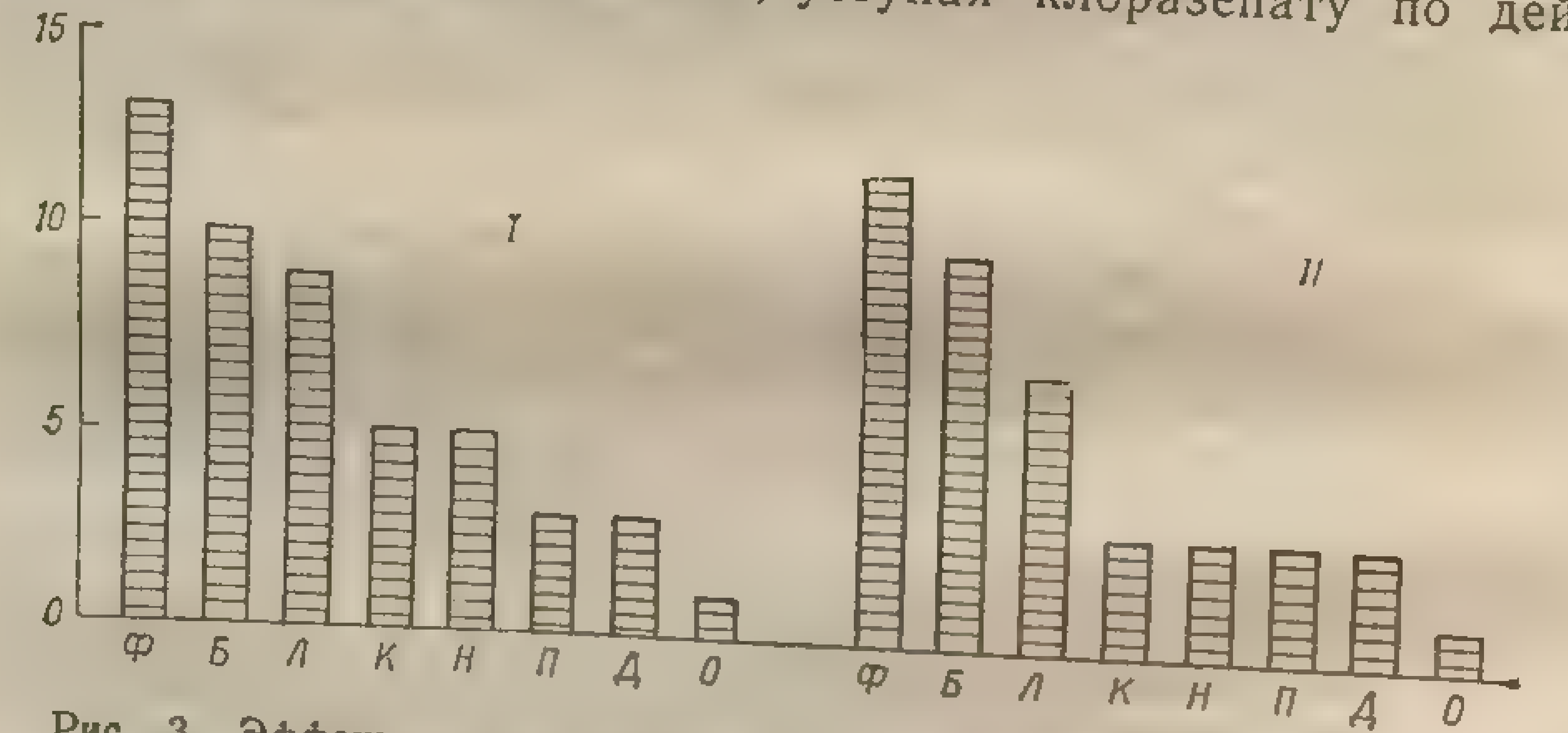


Рис. 3. Эффективность изученных транквилизаторов при лечении обсессивно-фобических (*I*) и депрессивных (*II*) состояний.
По вертикали — число больных с отчетливым положительным терапевтическим эффектом.

вию на тревогу, раздражительность, навязчивости и т. д., уступает ему и по антигрепническому эффекту (см. статью Н. Г. Шатровой в настоящем сборнике). В тех же довольно

редких случаях, когда больные предпочитали нитразепаму диазепам, что, вероятно, объясняется особенностями индивидуальной чувствительности больных к психофармакологическим средствам, диазепам обнаруживал превосходство и по противотревожному эффекту, чем определялась и более высокая терапевтическая активность в отношении воздействия на синдром в целом.

Понять некоторое несоответствие полученных в отношении нитразепама результатов с общепринятыми представлениями о нем в какой-то степени помогают данные Ю. И. Вихляева и Т. А. Ворониной (см. их статью в настоящем сборнике), которые показали, что нитразепам и в опытах на животных также проявляет большую транквилизирующую активность по сравнению с диазепамом и оксазепамом. Учитывая, что именно противотревожный эффект является определяющим в способности транквилизаторов воздействовать на синдром в целом, эго относительно большая выраженность и определяет более высокое положение нитразепама в указанном ряду, чем положение диазепама, празепама и оксазепама.

Таким образом, транквилизаторы бензодиазепинового ряда, по нашему мнению, по их возможностям оказывать положительный терапевтический эффект на психопатологическую симптоматику невротического (неврозоподобного) уровня различаются только в количественном отношении — по силе их противотревожной активности. Качественные различия их, видимо, определяются иными видами фармакологической активности — противосудорожным, вазотропным, миорелаксантным и гипнотическим эффектам. В связи с этим представленный ряд — феназепам, бромазепам, лоразепам, клоразепам, нитрозепам, празепам, диазепам, оксазепам — должен в целом остаться неизменным при лечении любых гомогенных групп больных невротического уровня.

Естественно, что мы не можем претендовать на окончательность представленной иерархии бензодиазепинов. Исследования на большем контингенте больных или выполненные более «чисто» в методическом отношении могут внести определенные уточнения. Однако следует предположить, что «перемещения» отдельных препаратов в этом ряду возможны лишь в пределах очень близко стоящих друг к другу транквилизаторов.

Практическим выводом из данного исследования может быть рекомендация по внедрению в медицинскую практику препаратов, достаточно далеко отстоящих друг от друга в представленном ряду.

ON THE COMPARATIVE PSYCHOTROPIC ACTIVITY OF BENZODIAZEPINES

N. G. Shatrova, G. M. Rudenko

Summary

Ten tranquilizers, the derivatives of benzodiazepine, were tested during the treatment of 850 patients. The conclusion was drawn that difference in

psychotropic activity was determined not with the qualitative differences in the drugs effect but with the pronouncement of their anxiolytic effect. According to the expressiveness of the latter the drugs were distributed in the following way: — phenazepam, bromazepam, lorazepam, nitrazepam, prazepam, diazepam, oxazepam.

ОПЫТ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ТРАЗОДОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ И НЕВРОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И НЕКОТОРЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ *

Г. М. Руденко, А. П. Музыченко, Н. Г. Шатрова

Психофармакологический Центр Фармакологического комитета Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР и Отдел организации клинических испытаний лекарственных средств Центрального научно-исследовательского института судебной психиатрии им. В. П. Сербского

В настоящее время практическая психиатрия располагает обширным арсеналом психотропных лекарственных средств. Этот факт, коренным образом изменив методы лечения психических заболеваний, в свою очередь, оказывает существенное влияние на дальнейшее развитие экспериментальной и клинической психофармакологии [1]. Особенно изменились направленность и методы поисковых исследований. Прежде всего наблюдается возрастающая тенденция проводить эти исследования среди веществ, отличающихся от традиционных классов химических соединений, с ранее установленной психотропной активностью, так как их возможности уже практически исчерпаны. Такой подход позволяет надеяться на получение новых препаратов с оригинальной психотропной активностью и, возможно, новым механизмом действия. Вместе с тем, опираясь на накопленные данные о фармакологической активности и механизмах действия уже известных психотропных средств, экспериментальная психофармакология получила возможность проводить направленные исследования в поисках более активных веществ и в ряде случаев достаточно точно предсказывать их клиническое действие [2, 3].

Однако, несмотря на постоянное совершенствование экспериментальных моделей, окончательно решить судьбу таких препаратов, т. е. подтвердить или отвергнуть целесообразность их применения в качестве лекарственных средств, могут лишь кли-

---

* Материалы настоящего сообщения доложены на Международном симпозиуме «Депрессии и роль тразодона в антидепрессивной терапии». Москва, 28—29 июня 1977 г.

нические испытания, являющиеся одной из важнейших задач клинической психофармакологии. При этом официальные органы, ответственные за расширение и внедрение новых лекарственных средств, в последние годы резко повысили свои требования к качеству клинических испытаний. В связи с этим наблюдаются существенные изменения в подходе клинической психофармакологии к изучению новых психотропных соединений. Все большее значение придается методологии клинических испытаний и выявлению общих закономерностей действия психотропных средств при различных заболеваниях [4, 5]. Выделяются различные факторы, способные оказать существенное влияние на оценку эффективности исследуемых препаратов [6]. Обсуждается проблема адекватной идентификации исследуемых групп больных [7].

Одновременно существенно изменяются и критерии оценки изучаемых препаратов. Если еще несколько лет назад основное внимание исследователей было сосредоточено только на изучении эффективности и безопасности (спектр психотропной активности, терапевтическая эффективность при различных состояниях, рациональные методы применения, частота и особенности побочных эффектов и т. д.), то в настоящее время все большее внимание уделяется выявлению у новых препаратов преимуществ и недостатков перед уже существующими средствами [8].

Оценка нового соединения с позиций критерия преимущества позволяет выявлять и рекомендовать для медицинского применения действительно необходимые и перспективные для здравоохранения препараты и избежать чрезмерного расширения номенклатуры лекарственных средств, к которому приводит производство и применение аналогичных или близких по действию препаратов [9]. В свою очередь, критерий преимущества может быть использован только при проведении сравнительных клинических исследований нового (изучаемого) и известных (стандартных) лекарственных средств. Обязательным условием таких исследований является отбор максимально однородных групп больных [10]. Кроме того, достоверность результатов, получаемых в этих исследованиях, может быть существенно повышена, если помимо традиционного клинического наблюдения используются количественные методы с последующим их статистическим анализом [11].

Важным при проведении сравнительных исследований является выбор адекватного стандартного препарата. Необоснованный выбор стандартного средства для сравнения может в значительной степени исказить толкование получаемых результатов клинических исследований изучаемого препарата и привести либо к неоправданной его дискредитации, либо к завышенной оценке.

Особенно существенную роль имеют методические вопросы организации клинических испытаний при изучении препарата,

относящегося к новой группе химических соединений, представители которой не применялись ранее при данном виде патологии.

Клинические исследования препарата тразодон (триттико) фирмы *Angellini Francesco* (Италия) проводились нами с учетом ряда методических требований, описанных ранее. Основными задачами при планировании исследования являлись: отбор адекватных действию тразодона стандартных препаратов для сравнительных испытаний и отбор адекватных действию тразодона и стандартных препаратов однородных групп больных.

Исходя из имеющихся данных литературы о психотропных свойствах тразодона [12—16], нами было проведено два отдельных сравнительных исследования: при лечении депрессивных состояний — в сравнении с амитриптилином и при лечении невротических состояний — в сравнении с диазепамом. Всего под нашим наблюдением находилось 167 больных: 63 принимали тразодон, 91 — амитриптилин и 13 — диазепам. При отборе больных для исследования, стремясь сформировать гомогенные группы больных, мы учитывали следующие основные показатели: пол, возраст, нозологический и синдромальный диагноз, тяжесть состояния, количество предыдущих приступов, их особенности и продолжительность, особенности негативных нарушений, общий стереотип течения заболевания и т. д. Подобный подход позволил сформировать для обоих исследований если и не абсолютно идентичные группы больных, то достаточно доказательно однородные (некоторые из упомянутых показателей отражены на табл. 1 и 6).

Исследование проводилось в соответствии с методикой [17], использующей стандартизованный глоссарий психопатологических синдромов и фиксированные шкалы выраженности отдельных признаков-симптомов (по 4-балльной системе). Состояние больных до лечения, с определенной периодичностью в период лечения и по его окончании регистрировалось после совместной консультативной оценки не менее чем двумя исследователями в специальной индивидуальной карте. Одновременно отмечались наблюдаемые побочные эффекты.

Начальные дозы тразодона составляли 25—75 мг в сутки, амитриптилина — 25—50 мг, диазепама — 5—10 мг. В последующем в зависимости от получаемого терапевтического эффекта и переносимости ежедневно или через день дозы тразодона и амитриптилина повышались на 25—50 мг, диазепама — на 5—10 мг. При лечении тразодоном дозы доводились до 250—600 мг, амитриптилином — до 200—350 мг, диазепамом — до 30—45 мг. Как правило, все препараты назначались на «чистом» фоне, при лечении депрессивных состояний — обязательно в первой половине приступа.

Учитывая задачи настоящего сообщения, основное внимание мы будем уделять ходу рассуждений, необходимых, с нашей точки зрения, при проведении сравнительных исследований

в плане тех методических требований, которые упоминались ранее.

Таблица 1

Общая характеристика депрессивных больных

Показатель	Применяемые препараты			
	Тразодон		Амитриптилин	
	абс.	%	абс.	%
Всего больных	51	100,00	91	100,00
Пол — мужчины	10	19,61	18	18,69
— женщины	41	80,39	73	81,31
Возраст — до 21 года	5	9,80	12	13,19
от 21 до 30 лет	7	13,72	16	17,58
от 31 до 40 лет	12	23,51	22	24,18
от 41 до 50 лет	13	25,49	24	26,37
от 51 до 60 лет	9	17,68	9	9,89
старше 60 лет	5	9,80	8	8,79
Диагноз				
шизофрения	42	82,35	77	84,62
в т. ч. простая	8	15,69	22	24,18
шубообразная	23	45,09	34	37,36
периодическая	11	21,57	21	23,08
маниакально-депрессивный психоз	9	17,65	14	15,38
Тип депрессии				
классическая	14	27,45	25	27,47
тревожная	15	29,40	27	29,67
анэргическая (с адинамией и заторможенностью)	22	43,15	39	42,86
Тяжесть депрессии				
легкая	15	29,41	29	31,87
средняя	17	33,33	33	36,26
тяжелая	19	37,26	29	31,87

Как видно из табл. 1, с большой долей уверенности можно говорить об однородности групп депрессивных больных, подвергнутых лечению тразодоном и амитриптилином, что позволяет в последующем при оценке исследуемого препарата применять критерий преимущества. Табл. 2 показывает, что, если оценивать исходное состояние больных в момент назначения им исследуемого и контрольного препаратов на уровне отдельных симптомов, то между двумя группами депрессивных больных отсутствует достоверная разница. Эта же таблица демонстрирует (по большинству анализировавшихся признаков) отсутствие

Таблица 2

Сравнительный статистический анализ выраженности депрессивной симптоматики до лечения и на 29-й день терапии тразодоном и амитриптилином

Психопатологический признак	Препарат	Число больных	До лечения	p (%)	На 29-й день терапии	p (%)
Пониженное настроение	Т.	51	2,1	p>5	0,9	p>5
	А.	91	2,2		0,5	
Суточные колебания настроения	Т.	31	1,5	p>5	0,8	p>5
	А.	58	1,6		0,4	
Повышенная утомляемость	Т.	31	1,7	p>5	0,8	p>5
	А.	57	1,8		0,7	
Адинамия	Т.	16	1,9	p>5	1,1	p>5
	А.	39	2,0		0,9	
Пониженный аппетит	Т.	36	1,7	p>5	0,6	p>5
	А.	60	1,6		0,3	
Чувство тревоги	Т.	33	1,6	p>5	0,4	p>5
	А.	53	1,8		0,4	
Суицидные мысли	Т.	37	1,8	p>5	0,7	5>p>1
	А.	54	1,7		0,4	
Идеаторная заторможенность	Т.	36	1,5	p>5	0,8	5>p>1
	А.	59	1,6		0,6	
Моторная заторможенность	Т.	36	1,6	p>5	0,8	p>5
	А.	59	1,7		0,7	
Явления депрессивной деперсонализации и дереализации	Т.	33	1,8	p>5	1,0	5>p>1
	А.	45	1,9		0,5	
Пониженная самооценка	Т.	35	1,6	p>5	0,7	p>5
	А.	57	1,5		0,5	
Сенестопатически-ипохондрические расстройства	Т.	28	1,6	p>5	0,5	p>5
	А.	43	1,7		0,6	
Снижение критики к состоянию	Т.	25	1,3	p>5	0,7	p>5
	А.	41	1,4		0,4	
Чувство вялости	Т.	30	1,6	p>5	0,8	p>5
	А.	41	1,5		0,7	
Снижение интересов	Т.	47	1,9	p>5	0,9	p>5
	А.	79	1,8		0,7	
Недостаточный сон	Т.	43	1,7	p>5	0,4	p>5
	А.	60	1,6		0,4	
Снижение продуктивности	Т.	43	1,9	p>5	0,8	p>5
	А.	67	2,0		0,9	
Малообщительность	Т.	43	1,9	p>5	0,8	p>5
	А.	77	1,8		0,7	

различий в состоянии больных обеих групп после проведения им 4-недельного курса лечения. Уже только эти данные позволяют предположить наличие у тразодона отчетливых антидепрессивных свойств. Однако такой метод анализа, используемый часто при оценке новых психотропных средств в случаях, когда исследование ведется с помощью психиатрических оценочных шкал, не может дать полной характеристики исследуемого препарата, так как не учитывает ни тяжести состояния отдельных больных,

ни особенностей динамики отдельных больных, ни особенностей динамики отдельных компонентов депрессии, ни структурные особенности депрессии и т. д. Это наглядно демонстрируют табл. 3—5 и рис. 1.

Если табл. 3, оценивающая степень достоверности редукции отдельных симптомов в результате терапии обеих групп

Таблица 3

Статистический анализ результатов, полученных при лечении больных тразодоном и амитриптилином

Психопатологический признак	Тразодон				Амитриптилин			
	1	2	3	p (%)	1	2	3	p (%)
Пониженное настроение	51	2,1 100	0,9 42,9	$5>p>1$	91	2,2 100	0,5 23,3	$1>p>0,1$
Суточные колебания настроения	31	1,5 100	0,8 53,3	$p>5$	58	1,6 100	0,4 25	$1>p<0,1$
Повышенная утомляемость	31	1,7 100	0,8 47,1	$p>5$	57	1,8 100	0,7 38,9	$1>p>0,1$
Адинамия	16	1,9 100	1,1 57,2	$p>5$	39	2,0 100	0,9 47,1	$p>5$
Пониженный аппетит	36	1,7 100	0,6 33,3	$5>p>1$	60	1,6 100	0,3 18,8	$1>p>0,1$
Чувство тревоги	33	1,6 100	0,4 25	$1>p>0,1$	53	1,8 100	0,4 22,2	$1>p>0,1$
Суицидные мысли	37	1,8 100	0,7 38,9	$5>p>1$	54	1,7 100	0,4 23,5	$1>p>0,1$
Идеаторная заторможенность	36	1,5 100	0,8 53,3	$p>5$	59	1,6 100	0,6 37,5	$1>p>0,1$
Моторная заторможенность	36	1,6 100	0,8 50	$p>5$	59	1,7 100	0,7 41,2	$5>p>1$
Явления депрессивной деперсонализации и дереализации	33	1,8 100	1,0 55,5	$p>5$	45	1,9 100	0,5 26,3	$1>p>0,1$
Пониженная самооценка	35	1.6 100	0,7 43,8	$5>p>1$	57	1,5 100	0,5 33,3	$1<p>0,1$
Сенестопатически-ипохондрические расстройства	28	1,6 100	0,5 31,3	$1>p>0,1$	43	1,7 100	0,6 35,3	$5>p>0,1$
Снижение критики к состоянию	25	1,3 100	0,7 53,8	$p>5$	41	1,4 100	0,4 28,6	$1>p>0,1$
Чувство вялости	30	1,6 100	0,8 50	$5>p>1$	41	1,5 100	0,7 46,7	$5>p>1$
Снижение интересов	47	1,9 100	0,9 47,4	$5>p>1$	79	1,8 100	0,7 38,9	$5>p>1$
Недостаточный сон	43	1,7 100	0,4 23,5	$1>p>0,1$	60	1,6 100	0,4 25	$1>p>0,1$
Снижение продуктивности	43	1,9 100	0,8 42,1	$5>p>1$	67	2,0 100	0,9 45	$5>p>1$
Малообщительность	43	1,9 100	0,8 42,1	$5>p>1$	77	1,8 100	0,7 38,9	$1>p>0,1$

Примечание. 1—количество больных,
2—выраженность симптоматики до лечения,
3—выраженность симптоматики на 29-й день терапии;
то же в табл. 7.

Таблица 4

Сравнение эффективности тразодона и амитриптилина при лечении депрессий равличного типа

Тип депрессии	Препарат	Всего боль-ных	Результаты		Достоверность различий эффктае	
			пол.	отр	X²	p (%)
Депрессия с адинамией и заторможенностью	траз. абс. % амит. абс. %	22 100 39 100	5 22,7 9 23,1	17 77,3 30 76,9	0,05	$p>5$
Тревожная депрессия	траз. абс. % амит. абс. %	15 100 27 100	8 53,4 23 85,2	7 46,6 4 14,8	5,06	$5>p>2$
Классическая депрессия	траз. абс. % амит. абс. %	14 100 25 100	5 35,7 20 80	9 64,3 5 20	7,65	$p<1$

Таблица 5

Сравнение эффективности тразодона и амитриптилина при лечении депрессий различной тяжести

Тяжесть депрессии	Препарат	Всего больных	Результаты		Достоверность различий эффекта	
			пол.	отр.	X²	p (%)
Тяжелая	траз. абс. % амит. абс. %	19 100 29 100	7 36,8 25 82,2	12 63,2 4 13,8	7,8	$p<1$
Средняя	траз. абс. % амит. абс. %	17 100 33 100	14 82,3 24 72,7	3 17,7 9 27,3	0,6	$p>5$
Легкая	траз. абс. % амит. абс. %	15 100 29 100	11 73,3 12 41,4	4 26,7 17 58,6	4,05	$5>p>2$

больных (также традиционный метод анализа эффективности исследуемых препаратов при использовании оценочных шкал), лишь по некоторым признакам показывает преимущества дей-

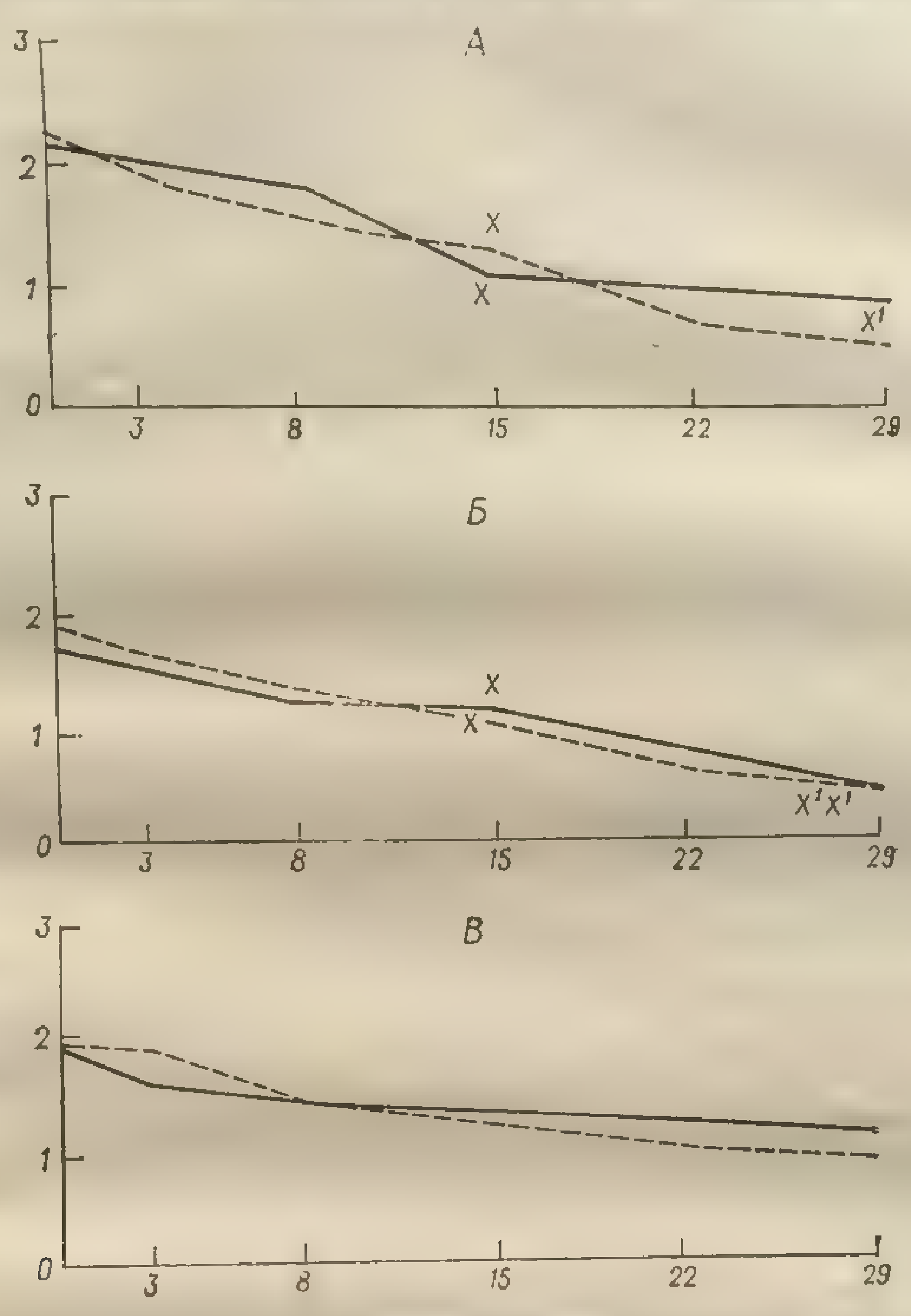


Рис. 1. Динамика отдельных психопатологических признаков под влиянием терапии тразодоном и амитриптилином.

А — пониженное настроение, *Б* — чувство тревоги, *В* — адинамия. По горизонтали — дни лечения.

Обозначение кривых: —— тразодон, – – – амитриптилин.

$X = 0{,}05 > p \geq 0{,}01$; $X^1 = 0{,}01 > p > 0{,}001$.

ствия амитриптилина при лечении депрессий, то рис. 1 более подробно характеризует особенности действия препаратов на важнейшие компоненты депрессии. При этом выясняется, что оба препарата с одинаковой силой воздействуют на такой важный симптом, как тревога. Несмотря на это, можно было бы

сделать вывод о том, что амитриптилин является более эффективным препаратом и только наличие у него более выраженных побочных эффектов и оригинальность химической структуры тразодона дают право последнему на существование в качестве лекарственного средства. Собственно иногда именно к этому и сводятся рассуждения некоторых исследователей.

Вместе с тем анализ глобальной эффективности сравниваемых препаратов в зависимости от структурных особенностей депрессивных состояний и их тяжести (табл. 4 и 5) дает основание отказаться от подобного одностороннего заключения, подчеркнув одновременно методическую важность многомерного анализа. Этот анализ, подтверждая большую силу антидепрессивного действия амитриптилина (табл. 4), вместе с тем достоверно показывает, что лечение тразодоном неглубоких депрессий значительно более эффективно. Таким образом, у тразодона выявляются отчетливые преимущества перед амитриптилином при лечении определенной группы депрессивных состояний. Однако только это также не дает оснований для рекомендации его медицинского применения, так как хорошо известно, что неглубокие депрессии, особенно невротического круга, хорошо лечатся транквилизаторами.

В связи с этим нами и было предпринято дополнительное исследование тразодона при невротических депрессиях в сравнении с диазепамом, являющимся наиболее часто применяемым

Таблица 6

Общая характеристика больных с невротической депрессией

Показатель	Применяемый препарат	
	тразодон	диазепам
Всего больных	12	13
Пол — мужчины	1	3
женщины	11	10
Возраст — до 20 лет	—	—
21 — 30 лет	1	1
31 — 40 лет	3	5
41 — 50 лет	4	4
51 — 60 лет	3	2
старше 60 лет	1	1
Диагноз:		
шизофрения	10	11
в т. ч. простая	4	5
шубообразная	6	6
МДП	2	2

транквилизатором. Общая характеристика больных с невротическими депрессиями и полученные результаты представлены на табл. 6—8. Краткий анализ результатов показывает, что при ле-

Таблица 7

Динамика отдельных признаков невротической депрессии под влиянием лечения тразодоном и диазепамом

Анализируемый признак		Тразодон				Диазепам			
		1	2	3	p %	1	2	3	p %
Чувство тревоги	абс. %	12	1,8 100	0,4 22,2	$1>p>0,1$	13	1,7 100	0,4 23	$1>p>0,1$
Пониженное настроение	абс. %	12	1,5 100	0,2 13,3	$1>p>0,1$	13	1,6 100	0,6 37	$5>p>1$
Раздражительность	абс. %	6	1,6 100	0,6 37,5	$5>p>1$	7	1,6 100	0,4 25	$1>p>0,1$
Сенесто-ипохондрические расстройства	абс. %	4	1,5 100	0,3 20	$5>p>1$	9	1,5 100	0,6 40	$5>p>1$
Нарушение сна	абс. %	10	1,7 100	0,4 23,5	$1>p>0,1$	11	2,0 100	0,5 25	$5>p>1$
Чувство вялости	абс. %	8	1,5 100	0,8 53,3	$p>5$	9	1,5 100	0,8 53,3	$p>5$
Повышенная утомляемость, слабость	абс. %	5	1,3 100	0,6 46,1	$p>5$	7	1,4 100	0,9 64	$p>5$

Таблица 8

Сравнительная эффективность тразодона и диазепама при лечении невротических депрессий

Препарат	Число наблюдений	Эффективность терапии							Достоверность	
		++++	+++	++	+	0	пол.	отр.	X^2	P%
Тразодон	12	4	2	3	2	1	9	3	0,02	$p>5$
Диазепам	13	2	5	3	2	1	10	3		

чении данной группы больных обнаруживается одинаковая эффективность обоих препаратов при глобальной оценке, при несколько большей достоверности влияния на настроения и тревогу у тразодона. Причем анализ динамики отдельных призна-

ков состояний в период лечения выявляет очень своеобразную особенность: постепенное «истощение» терапевтического действия диазепама и отсутствие этого феномена у тразодона: на рис. 2 видно, что при лечении диазепамом состояние больных

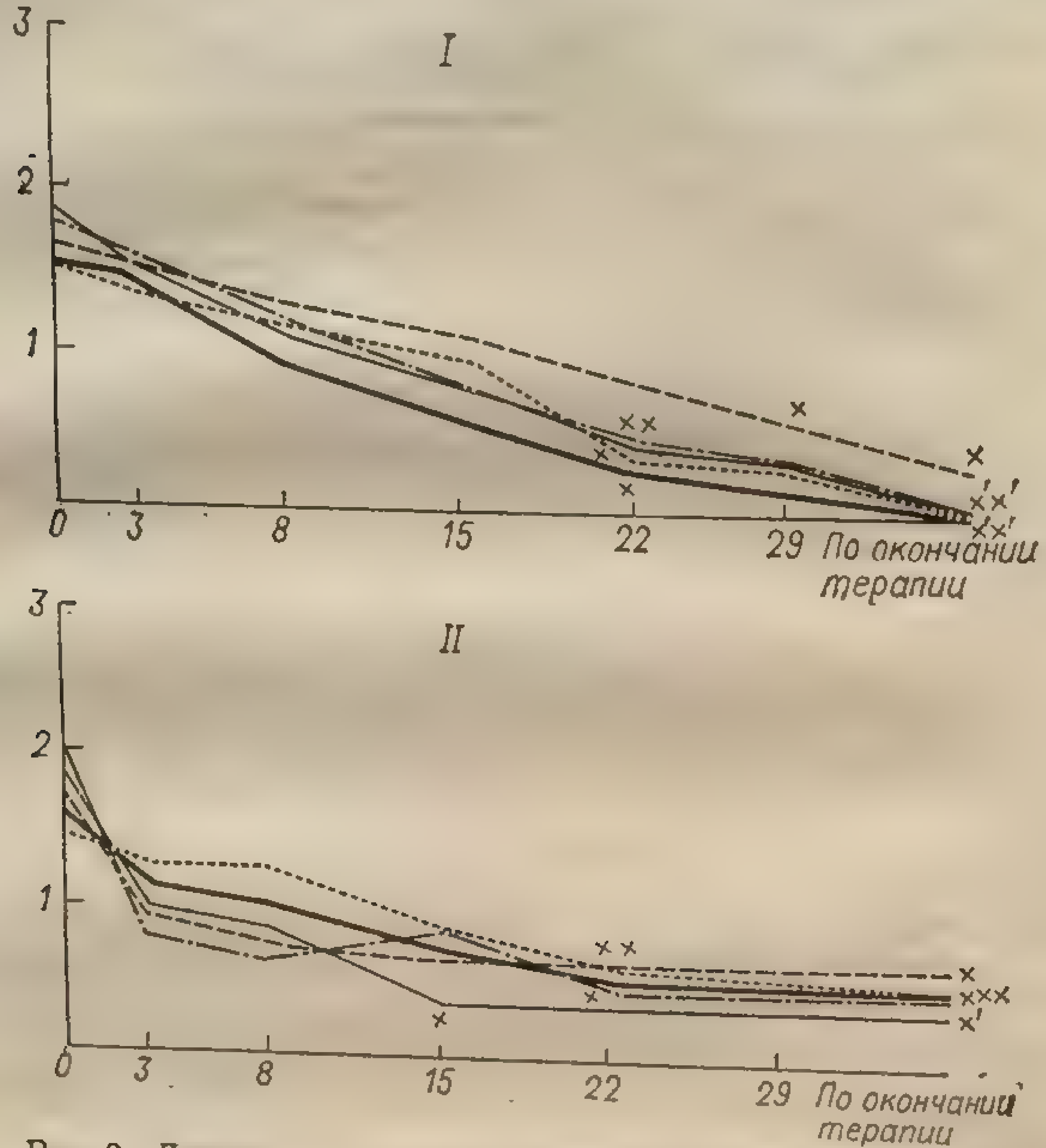


Рис. 2. Динамика отдельных психопатологических признаков у больных с невротической депрессией под влиянием лечения тразодоном и диазепамом.

I — тразодон, *II* — диазепам.

Обозначения кривых:

——— пониженное настроение;

——— чувство тревоги;

— — — раздражительность;

—·—·— расстройство сна;

· · · · · · сенестопатически-ипохондрические расстройства.

$X = 0{,}05 > p > 0{,}01$; $X^1 = 0{,}01 > p > 0{,}001$.

стабилизируется к 15-му дню лечения, в то время как под влиянием тразодона наблюдается дальнейшая положительная динамика. Таким образом, удается установить некоторые преимущества тразодона при лечении невротических депрессий перед диазепамом.

Наконец, важной характеристикой изучаемого препарата является частота и выраженность наблюдаемых при его примене-

Таблица 9

Сравнительная частота побочных эффектов при применении тразодона, амитриптилина и диазепама

Наблюдаемый побочный эффект	Депрессивные больные		Невротические больные	
	тразодон	амитриптилин	тразодон	диазепам
Сухость во рту	2	28	—	—
Понижение АД	5	—	2	—
Сонливость днем	2	8	1	7
Тошнота	—	3	—	1
Головные боли	—	4	—	—
Тахикардия	—	6	—	—
Атаксия	—	—	—	2
Общее число побочных эффектов	9	49	3	10
Число больных с побочными эффектами абс.	8	34	3	8
Число больных с побочными эффектами %	15,68	37,36	25	61,53

нии побочных эффектов. В табл. 9 представлены данные о побочных эффектах, возникавших у наблюдавшихся нами больных при применении трех препаратов. Анализ полученных данных обнаруживает несомненно меньшую частоту и выраженность побочных эффектов при применении тразодона по сравнению с обоими стандартными препаратами. При этом следует подчеркнуть, что ни в одном случае возникавшие побочные явления не послужили причиной отмены тразодона. Кроме того, при назначении высоких дозировок тразодона не происходило учащения побочных эффектов.

Таким образом, можно сделать следующее заключение: 1) тразодон обладает отчетливыми антидепрессивными свойствами и своеобразным транквилизирующим эффектом; 2) препарат наиболее эффективен при лечении неглубоких, особенно невротических депрессий, где он обладает несомненными преимуществами перед амитриптилином и диазепамом; 3) тразодон хорошо переносится больными, так как при его применении возникает достоверно меньшее количество побочных эффектов в сравнении как с амитриптилином, так и диазепамом.

Если попытаться найти место тразодона в ряду других психотропных средств, то его, вероятно, можно отнести к группе так называемых «малых антидепрессантов», обладающих одновременно мягкими антидепрессивными и транквилизирующими свойствами. Одновременно можно высказать ряд предположений о возможной роли тразодона при лечении различных психопатологических состояний: препарат, вероятно, следует применять при лечении неглубоких депрессий у больных с эндогенными и пограничными состояниями, при психопатиях и органических

заболеваниях с аффективными расстройствами, при алкоголизме, в случаях конституциональных или реактивных расстройствах настроения, с целью профилактики рецидивов, у пожилых больных с аффективными нарушениями и т. д.

Описанный методический подход при клинических испытаниях новых психотропных средств несомненно должен применяться во всех случаях, но особенно важным это становится при исследовании препаратов с оригинальной химической структурой и своеобразным спектром психотропной активности. Существенно, чтобы отчеты о результатах клинических испытаний, передаваемые в Фармакологический комитет Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР, содержали не только общие заключения, но и отражали весь фактологический материал: подробная характеристика больных, таблицы и графики эффективности и побочных эффектов, ход рассуждений при сравнительных исследованиях и статистические выкладки и т. д. Все это, улучшая качество клинических испытаний, позволит проводить целенаправленный отбор психотропных средств для обеспечения практики отечественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Психотропные препараты и психические заболевания. Хроника ВОЗ. 1977, 31, 2, *111*. — [2] Машковский М. Д. ХФЖ, 1976, 10, 7, *3*. — [3] Щелкунов Е. Л. Изыскание новых антидепрессантов. Автореф. докт. дисс., Л., 1972. — [4] Ангст И. В кн: О методологии фармакологического и клинического изучения психотропных средств. Матер. Международн. симпоз., М., 23 апреля 1974 г., *23*. — [5] Смулевич А. Б., Цуцульковская М. Я. Там же, *1*. — [6] Нуллер Ю. Л. Клинические исследования антидепрессантов. Автореф. докт. дисс. Л., 1973. — [7] Тиганов А. С Ж невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1977, 77, 2, *269*. — [8] Уткин О. Б. Новые лекарственные препараты, 1977, 4, *23*. — [9] Бабаян Э. А., Ульянова Г. А., Руденко Г. М., Лепахин В. К. В кн.: Оптимизация ведения больных и вопросы клинической фармакологии (Тез. научн. конф.). М., 1978, *137*. — [10] Dukes M. N. G. In: Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control (Report on a Simposium. Heidelberg. 27—30 November 1972). WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen — [11] Зайцев С. Г. Квантификация в фармако-психиатрических исследованиях. Автореф. канд. дисс., М., 1972. — [12] Antonelli F. et all. In: Modern Problems of Pharmacopsychiatry, 1974, 9, *4*. — [13] Saarma J. Там же. *95*. — [14] Agnoli A. et all. Там же, *190*. — [15] Cassano G. B. Там же. *199*. — [16] Amin M. et all. Cur. Ther. Res., 1973, 15, 105, *781*. — [17] Жариков Н. М., Руденко Г. М., Зайцев С. Г. Методические указания по клиническому изучению новых психотропных лекарственных средств, М., 1976.

EXPERIENCE IN COMPARATIVE STUDY OF TRAZODONE IN TREATING DEPRESSIVE AND NEUROTIC STATES AND SOME METHODOLOGICAL PROBLEMS IN CLINICAL TESTING OF PSYCHOTROPIC DRUGS

G. M. Rudenko, A. P. Muzychenko, N. P. Shatrova

Summary

During treatment of 167 patients trazodone was compared to imipramine and diazepam. Trazodone is characterized with a distinct antidepressive effect

being just a little bit inferior to imipramine. In treatment of superficial depressions including neurotic ones trazodone is superior to imipramine and diazepam. During treatment with trazodone fewer side-effects are observed than with the other two drugs.

ПРИМЕНЕНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

(обзор литературы)

В. А. Точилов

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 2-я психиатрическая больница, Ленинград

Родоначальник группы бензодиазепиновых транквилизаторов, хлордиазепоксид, был синтезирован Штернбахом в 1955 г. Свойства соединений этой группы описаны в последующие годы Рэндаллом. В настоящее время к клиническому изучению предложены более 100 транквилизаторов, производных бензодиазепина. Наиболее известны и изучены хлордиазепоксид (элениум, либриум, напотон), диазепам (седуксен, апаурин, валиум), оксазепам (тазепам, серепакс), медазепам (нобриум, рудотель), нитразепам (радедорм, эуноктин, могадон), бромазепам (лексотан), празепам (деметрин), клоназепам (ривотрил), флюразепам (дальмадорм), лоразепам (ативан, теместа, тавор), хлоразепат (транксен), клобазам.

Бензодиазепины обладают седативным, снотворным, активирующим, миорелаксирующим, противосудорожным, а главное — анксиолитическим действием. Именно анксиолитический эффект обусловливает применение их в психиатрии. Перечисленные свойства транквилизаторов дают возможность их использования в неврологии, хирургии, анестезиологии, кардиологии и других областях медицины. В фармакологическом эксперименте бензодиазепиновые производные угнетают условные рефлексы, двигательную и ориентировочную активность животных, вызывают сон и потенцируют действие барбитуратов, активируют «оперантное» поведение, вызывают восходящий паралич поперечнополосатой мускулатуры, устраняют максимальный электросудорожный припадок и судороги, вызванные коразолом [1].

Анксиолитический эффект в эксперименте уменьшает число драк животных, устраняет торможение двигательно-ориентировочных и пищевых условных рефлексов, изменяет поведение животных в конфликтной ситуации [2, 3].

При применении бензодиазепинов в психиатрической клинике такие их свойства, как снотворное, седативное, миорелакси-

рующее, могут лежать в основе побочных эффектов. Однако, по сравнению с другими группами психотропных средств, побочные эффекты транквилизаторов бензодиазепинового ряда выражены относительно слабо, проявляются при применении их в больших дозах и зависят от индивидуальных особенностей организма [4, 5]. Побочные эффекты обычно делятся на неврологические, психические и соматические. В клинической практике чаще всего встречаются неврологические эффекты: чувство усталости, сонливость, мышечная слабость, нистагм, атаксия, дизартрия [6]. Психические побочные эффекты бывают в виде нарушений сна, гипнагогических галлюцинаций, кошмарных сновидений. Некоторыми исследователями отмечаются парадоксальные состояния возбуждения, гнева, агрессивности [7]. В качестве соматических называют ваготонические явления в виде брадикардии, бронхоспазма [8], но эти сведения весьма противоречивы.

Большинство исследователей указывает, что анксиолитический эффект бензодиазепинов обусловливается их воздействием на лимбическую систему, в частности гипоталамус, перегородку, амигдалярный комплекс (особенно его антеробазальную часть) [9, 10]. Эти отделы мозга участвуют в формировании стрессорных реакций. Известно, что транквилизаторы в стрессорных ситуациях вызывают центральное торможение увеличенной секреции кортикостероидов [11], влияют на обмен катехоламинов и серотонина [12, 13]. Эти эффекты дают основание определить их центральное действие как антистрессорное.

Интимный механизм действия бензодиазепинов изучен недостаточно, несмотря на то, что исследовались их влияние на поведение, биологическую активность мозга, биохимические и нейрохимические процессы в ЦНС, вегетативные и гормональные реакции при их применении. Имеются данные о связи транквилизаторов со всеми известными нейромедиаторами: катехоламинами, серотонином, глицином и др. Однако большинство исследователей указывают на то, что анксиолитический эффект бензодиазепинов опосредуется через систему гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [14—16]. Связь эта сложна, предполагается, что производные бензодиазепина увеличивают активность ГАМК, повышая чувствительность к ней рецепторов пре- и постсинаптических мембран. В пользу ГАМК-эргического механизма действия бензодиазепинов говорит и то, что рецепторы ГАМК обнаружены в отделах мозга, связанных со всеми эффектами бензодиазепинов. В последнее время высказываются предположения о существовании в мозгу специфических бензодиазепиновых рецепторов [17]. Их локализация также соответствует расположению рецепторов ГАМК. В частности, их обнаружили в гиппокампе и амигдалярном комплексе. Локализация и участие в анксиолитическом действии дали основание назвать эти рецепторы противотревожными [18].

Для понимания клинического действия и побочных эффектов препаратов важно знать их фармакокинетику и фармакодинамику. Биотрансформация большинства бензодиазепинов происходит в печени, путем деметилирования и гидроксилирования [19]. Эффективность транквилизаторов зависит от скорости этих процессов, типа метаболизма, активности получающихся метаболитов, скорости их выведения из организма [20]. Большое значение придается способу введения препаратов. Наибольшую активность и более быстрое наступление анксиолитического эффекта наблюдали при внутривенном введении [21]. Во многих исследованиях отдается предпочтение пероральному приему бензодиазепиновых производных перед внутримышечным введением в связи с более быстрым и полным всасыванием в первом случае [22].

Первые отчеты об исследовании бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии появились в начале 1960-х гг. Наибольшее применение они нашли в так называемой «малой» психиатрии, где лучше всего проявился анксиолитический эффект. Высказывалось мнение о том, что транквилизаторы имеют специфическую направленность на невротическую структуру [23]. Тревогу и страх невротического происхождения предлагали считать «синдромами-мишенями» для бензодиазепинов [24]. Рассматривая эффективность отдельных транквилизаторов при лечении различных невротических состояний, делались выводы об их избирательном воздействии на ту или иную невротическую симптоматику. Так, сообщалось о преимущественно анксиолитическом, антифобическом, снотворном, антипсихастеническом, вегетотропном действии отдельных препаратов, чем обосновывались показания к их применению. Сведения эти зачастую противоречивы. Изучение механизмов действия бензодиазепинов в последующих исследованиях позволило говорить об их избирательно-патогенетическом действии при неврозах. Имея в виду антистрессорный эффект препаратов, высказывалось мнение, что «изучая действие бензодиазепинов, мы приближаемся к патоморфозу заболевания» [25]. Усиление анксиолитического эффекта транквилизаторов увеличило широту спектра их воздействия на невротическую симптоматику. Современные «мощные» анксиолитики оказались более эффективными при лечении более тяжелых невротических состояний, глобально воздействуя на всю симптоматику. Это было показано при изучении лоразепама и феназепама в терапии пограничных состояний, где этим препаратам отдается предпочтение при сравнении с другими транквилизаторами, указывается на их более выраженный анксиолитический эффект [26].

Гораздо реже производные бензодиазепина применяются для лечения психозов. По некоторым статистическим данным, при лечении 3000 больных шизофренией в условиях стационара лечение нейролептиками проводилось в 97% случаев, тогда как

транквилизаторы получали только 12% пациентов [27]. Одновременно с положительными отзывами о применении бензодиазепинов в «малой» психиатрии появились работы о том, что для терапии психозов транквилизаторы непригодны. Сфера их применения ограничивалась ремиссиями, постпсихотическими состояниями; им отводилась вспомогательная роль в сочетании с нейролептиками и антидепрессантами [28, 29]. В некоторых исследованиях указывалось на то, что бензодиазепины усиливают параноидную симптоматику, углубляют депрессию, вызывают суицидальные мысли и тенденции. На основании этого был сделан вывод: бензодиазепиновые транквилизаторы при психозах противопоказаны [30, 31]. Однако подобные мнения разделялись не всеми исследователями. Делались предположения о том, что ухудшения, наблюдаемые при лечении бензодиазепинами, могут не быть результатом их отрицательного влияния на психотическую симптоматику, а объясняются недостаточной силой действия препаратов, применением неадекватно малых доз. Л. Л. Рохлин и соавторы [32] указывали, что увеличение дозы элениума и седуксена ведет к усилению эффективности лечения неврозоподобных состояний в рамках шизофрении. И. Адомавичене и Л. Вайчене [33] успешно применяли элениум в дозе до 120 мг в сутки при лечении больных шизофренией с тревогой, напряжением, обсессиями, ипохондрическими переживаниями. Л. И. Головань с соавторами [34] при лечении 42 больных шизофренией с навязчивостями сообщили о хорошей эффективности элениума (либриума). При этом было отмечено, что лечение больных с ипохондрическими, параноидными и деперсонализационными расстройствами требует применения больших доз — до 150—200 мг в сутки.

Hekiman, Friedhoff [35] применяли для лечения параноидной, кататонической и гебефренической шизофрении либриум. Лучшие результаты были достигнуты при дозах 200—300 мг в сутки. Из 10 больных 4 через месяц были выписаны, а у 6 больных наблюдалось улучшение, в котором отмечалось «чувство умиротворения». Авторы указывают на значительно более редкие и менее выраженные побочные эффекты препарата по сравнению с аминазином. Kellner et. al. [36] двойным слепым методом изучали действие хлордиазепоксида на проявление тревоги при шизофрении, применяя препарат в дозе 200—225 мг в сутки. При этом у 2 из 6 больных отмечалось уменьшение не только тревоги, но и шизофренической симптоматики. Авторы указывают на необходимость тщательного анализа состояния, предполагая неоднородность тревожных состояний при шизофрении.

Ю. А. Александровский и В. Н. Прокудин [37] при лечении 32 больных шизофренией диазепамом в дозе до 60 мг в сутки обнаружили «своеобразное антипсихотическое действие» препарата на параноидную и фобическую симптоматику, которое проявлялось после исчезновения тревоги и страха. Однако при галлюци-

наторно-бредовых и маниакальных состояниях препарат оказался неэффективен. Г. И. Завидовская [38] считает показанием для применения диазепама в дозе 20—80 мг в сутки рудиментарные параноидные проявления и нерезко выраженные депрессивные расстройства. При лечении 103 больных шизофренией с неврозоподобными, психопатоподобными и аффективными нарушениями она делает вывод о том, что диазепам обладает седативным, транквилизирующим и легким антидепрессивным действиями. Hollister et al. [39], сравнивая эффективность ацетофеназина и диазепама при тревожно-депрессивных состояниях, призывают к более смелому и широкому применению диазепама, учитывая его высокую эффективность, хорошую переносимость и широкую распространенность тревожных депрессий. Об антидепрессивном эффекте элениума при лечении 195 больных с реактивными депрессиями сообщает В. Н. Прокудин [40], применявший препарат в дозах 50—120 мг в сутки. В противоположность многим сообщениям о слабом анксиолитическом эффекте оксазепама, его малой эффективности при лечении психозов, Forfert, Hiegel [41], увеличившие суточную дозу препарата до 150 мг, обнаружили его хороший эффект при лечении тоскливых состояний с бредом, онейроидов. Лечение же больных с хроническим галлюцинозом, систематизированными бредовыми идеями оказалось неэффективным. При сравнительном исследовании клобазама и диазепама в терапии 119 больных психозами Cottin et al. [42] выявили у обоих препаратов (в большей степени у диазепама) значительное действие на тревогу и напряженность, уменьшение возбуждения, не сопровождавшееся двигательной заторможенностью, улучшение настроения. Легкий антидепрессивный эффект, гармонизирование эффективной и вегетативной сферы отмечают Schwartländer et al. [43] при лечении празепамом в дозе 20 мг в сутки у больных шизофренией, эндогенной депрессией и циклотимией, что позволяет рекомендовать им этот препарат как вспомогательное средство для лечения психозов с аффективными нарушениями.

Сравнивая эффективность диазепама, аминазина и хлорпротиксена при лечении больных шизофренией, Maculans [44] получил следующие результаты: при лечении диазепамом улучшение наблюдалось у 59% больных, при лечении аминазином — у 65,2% и при лечении хлорпротиксеном — у 46%. На ряд симптомов (тревога, напряжение, депрессия, апатия, замкнутость) диазепам оказал большее воздействие, чем оба других препарата. Smith, Chassan [45] при сравнении диазепама, аминазина и трифлуоперазина у больных шизофренией с наиболее выраженным в статусе симптомом тревоги получили следующие результаты: при применении диазепама проявления тревоги уменьшились на 85%, при применении аминазина — на 50% и при применении трифлуоперазина — лишь на 15%.

Имеются немногие работы, где сообщается об усилении анксиолитического эффекта бензодиазепинов при их парентеральном введении. Vinař et al. [46] при применении седуксена в дозе 160 мг в сутки, вводимом внутримышечно, нашли действие его на тревогу и галлюцинации при шизофрении равным действию фенотиазиновых нейролептиков. Crossfield, Soria [47] отмечают эффективность парентерального применения диазепама на тревогу, напряженность, враждебность у острых психотических больных. Gedeon, Várkonyi [48] при купировании острых психозов в кардиологической практике у 22 больных сообщают о хорошей эффективности диазепама при нарушениях сознания по типу делириозного, психомоторном возбуждении, слуховых и зрительных галлюцинациях, но исключительно при внутривенном введении препарата. Gillespie [49] обнаружил высокую эффективность внутривенного введения 10 мг диазепама 5 больным, находящимся в состоянии ступора с мутизмом, адинамией, сравнительно ясным сознанием. Эти результаты дали основание автору выделить «антиступорозное действие» диазепама, подчеркивая преимущество его введения перед амитал-кофеиновым растормаживанием. В наших исследованиях [50] внутривенное введение 20—40 мг диазепама, произведенное 74 больным, оказалось эффективным при лечении тревожно-депрессивных, деперсонализационных состояний, приступов острого чувственного бреда при различных заболеваниях. Меньшую эффективность препарат проявил при меланхолических и параноидных состояниях. Разная чувствительность больных к внутривенному введению диазепама дает возможность использовать «седуксеновый тест» в качестве дифференциально-диагностического, прогностического в отношении последующей терапии и растормаживающего метода. Результаты однократного внутривенного введения лоразепама в дозе 3 мг 60 больным с острыми тревожными приступами Gomez [51] называет «драматическими». В течение 5—30 минут у 95% больных наблюдалось полное исчезновение психопатологических симптомов. Эффект был длительным, только 3 больным потребовались дополнительные инъекции для сохранения улучшения. Аналогично нашим наблюдениям, больные по-разному реагировали на введение лоразепама. Значительных побочных эффектов при этом не наблюдалось.

Многими исследователями подчеркивается преимущество лоразепама перед другими препаратами при купировании тревожных состояний различного генеза и уровня. Deberdt [52] успешно применял лоразепам при лечении тревожных состояний в рамках разных психических заболеваний: шизофрении, органических заболеваний головного мозга. В тяжелых случаях тревожной эндогенной депрессии и при выраженной тревоге, сопровождающей галлюцинаторно-бредовые состояния при шизофрении, им предлагаются довольно высокие дозы лоразепа-

ма — до 10—40 мг в день, причем возможна комбинированная терапия с антидепрессантами и нейролептиками.

Volmat et al. [53] при лечении 118 больных с невротической и психотической тревогой обнаружили значительную эффективность лоразепама при инволюционной меланхолии, симптоматическое улучшение при шизофренической тревоге и паранойяльном бреде, отмечая при этом меньшие, чем у нейролептиков, побочные явления.

Новый отечественный препарат феназепам по силе анксиолитического эффекта обычно сравнивается с лоразепамом, но непосредственно эти препараты при лечении острых психозов не сравнивались. Г. М. Руденко с соавторами [54], обобщая результаты лечения феназепамом 1548 больных, отметили важные особенности препарата, заметно выделявшие его среди других транквилизаторов. Прежде всего — это сильное анксиолитическое действие, которое позволяет успешно применять феназепам при тревожных депрессиях психотического уровня, а также при некоторых депрессивно-бредовых состояниях. Кроме того, в некоторых случаях он оказывает «обрывающее» действие на инициальных этапах развития острых аффективно-бредовых состояний, когда клиническая картина характеризуется тревогой, идеями отношения, преследования, инсценировкой, неотчетливыми явлениями психических автоматизмов. При выраженных психотических состояниях феназепам оказался малоэффективным, но вызывал улучшение за счет уменьшения эмоциональной напряженности и гипнотического действия. Побочные эффекты, обычные для бензодиазепинов, зависели от величины дозы. При дозах, превышающих 5—7 мг в сутки, они встречались в 30—50% случаев. В наших наблюдениях [55] при лечении феназепамом 95 больных с аффективными и аффективно-бредовыми состояниями в рамках шизофрении, МДП, инволюционной депрессии и др. психозов полное исчезновение психопатологической симптоматики и значительное улучшение удалось получить у 63 больных, причем лучшие результаты получены при лечении больных шизофренией и реактивными психозами, там, где были отчетливо выражены тревога и напряжение, а бредовые идеи и обманы чувств были аффективно насыщены. В некоторых случаях феназепам купировал приступы острого чувственного бреда в начале приступа реккурентной шизофрении. Он оказался эффективен при лечении деперсонализационных состояний, резистентных к другим видам терапии. Эффект препарата проявлялся быстро: в первые дни, иногда часы после начала лечения. Средняя суточная доза феназепама составляла 3—7 мг, хотя в отдельных случаях доводилась до 20—30 мг в день.

Таким образом, обзор показывает, что по мере увеличения анксиолитического эффекта бензодиазепиновых транквилизато-

ров повышается их эффективность при лечении психотических состояний. Исследования лоразепама и феназепама дают возможность их успешного использования для лечения психотических состояний в качестве основного, а не вспомогательного средства. Можно с уверенностью утверждать, что появление новых препаратов этой группы с еще более сильным анксиолитическим действием открывает принципиально новые возможности лечения ряда психотических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. В кн.: Итоги науки. Фармакология, химиотерапевтические средства, токсикология. М., 1968, *38*.—[2] Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1966, 1, *123*. — [3] Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика механизмов действия мепробамата, либриума и диазепама. Канд. дисс., М., 1968.—[4] Swanson D. A. S. Afr. Med. J., 1975, 49, 44, *1829*.—[5] Прокудин В. Н. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1973, 2, *285*. —[6] Pare C. M. B. Pharmakopsychiat. (Stuttg.), 1976, 9, 4, *187*. —[7] Lion J. et al. Dis. Nerv. Syst., 1975, 36, 10, *557*. — [8] Campan L., Espagno M Th. Ann. anesthesiol. franc., 1966, 7, num. Spes. 1, *193*. —[9] Schallek W. et al. Ann. of the N. Y. Acad. of Sciences, 1962, 96, 1, *303*. —[10] Nagy J., Decsi L. Neuropharmacology, 1973, 12, *757*. — [11] Lahti R. A., Barsuhn C., Psychopharmacologia, 1974, 35, 3, *215*. — [12] Snyder S. H. et al. Amer. J. Psychiat., 1977, 134, 6, *662*. —[13] Antkiewicz-Michaluk L. et al. Arch. immunol. et ther. exps., 1975, 23, 6, *763*. —[14] Costa E. et al. Life sci., 1975, 17, 2, *167*. —[15] Bloom F. E., Amer. J. Psychiat., 1977, 134, 6, *669*. — [16] Soubrié P. et al. Neuropharmacology, 1976, 15, *773*. — [17] Möhler H., Okada T., Sci., 1977, 198, 4319, *849*. — [18] Iversen L. Nature, 1977, 266, *678*. —[19] Shader R. I., Greenblatt D. J. Amer. J. Psychiat., 1977, 134, 6, *652*. — [20] Curry S. H. et al. Brit. J. Pharm., 1977, 61, 3, *325*. —[21] Klotz U. et al. Eur. J. Clin. Pharm., 1976, 10, 2, *121*. —[22] Assaf R. A. E. et al. Brit. J. Clen. Pharm., 1974, 1, 4, *343*. —[23] Александровский Ю. А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация. М., 1976. — [24] Hesbacher P. I. et al. Arch. Gen. Psychiat., 1968, 18, 5, *595*. —[25] Галушко П. Новости фармации и медицины, 1972, 1, (22), *10*.—[26] Дубницкая Э. Б., Басов А. М. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1978, 9. *1382*. — [27] Раёвский К. С. Фармакология нейролептиков. М., 1976. — [28] Данилова М Б. Шизофрения с навязчивостями. Канд. дисс., М., 1966. — [29] Темков И., Киров К. Клиническая психофармакология. М., 1971. — [30] Hollister L. E. et al. Dis. nerv. Syst., 1963, 24, *746*.—[31] Gundlach R. et al. Psychopharmacologia (Berl.), 1966, 9, *81*.—[32] Рохлин Л. Л. и др. В кн.: Актуальные вопросы клинической психопатологии и лечения душевных заболеваний. Л., 1969. —[33] Адомавичене И., Вайчене Л. В кн.: Материалы 4-й научной конференции невропатологов и психиатров Литов. ССР. Вильнюс, 1967, *6*. —[34] Головань Л. Н. и др. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1965, 10, *1574*.—[35] Hekiman L. J., Friedhoff A. J. Dis. Nerv. Syst., 1967, 28, 10, *675*. —[36] Kellner R. et al. Arch gen. Psychiat., 1975, 32, 10, *1245*.—[37] Александровский Ю. А., Прокудин В. Н. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1968, 8, *1231*.—[38] Завидовская Г. И. В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1968, *54*. — [39] Hollister L. E. et al. Arch. gen. Psychiat., 1971, 24, 3 *273*. — [40] Прокудин В. Н. В кн.: Вопросы клиники и современной терапии психических заболеваний. М., 1968, *102*. —[41] Forfert F., Hiegel P. Cah. Méd. Lyon., 1968, 44, 1, *63*. —[42] Cottin M. et al. J. pharmacol. clin. 1975, 2, 2, *81*. —[43] Schwarteänder D. et al. Therapiewache, 1976, 26,

10, *1572.* — [44] Maculans G. A. Dis. Nerv. Syst. 1964, 25, *161.* — [45] Smith M. E., Chassan J. B. J. Neuropsychiat., 1964, 5, *593.* — [46] Vinař O., Taussigova D. Activ. Nerv. Sup. (Praha), 1966, 8, *441.*— [47] Crossfield R. M., Soria M. E. Dis. Nerv. Syst., 1962, 23, *647.* — [48] Gedeon A., Varkonyi S. Ther. Nung., 1973, 21, 1, *41.* — [49] Gillespie F. A., Canad. psychiat. Ass. J., 1971, 16, 5, *445.* —[50] Точилов В. А. В кн.: Современные медикаментозные методы терапии нервных и психических заболеваний. Л., 1977, *50.*—[51] Gomez L. P. Curr. Ther. Res., 1976, 19/4, *469.* —[52] Цит. по: Пантелеева Г. П., Циркин С. Ю. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1976, 5, *787.* —[53] Volmat R. et al. J. méd. Besanson, 1976, 12, 6, *223.* — [54] Руденко Г. М. и др. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1978, 3, *7.*— [55] Нуллер Ю. Л., Точилов В. А. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1978, 6, *17.*

USE OF BENZODIAZEPINE TRANQUILIZERS IN PSYCHIATRIC CLINICAL PRACTICE

V. A. Tochilov

Summary

The properties of benzodiazepine tranquilizers are considered which are the basis for their use in psychiatric clinical practice, as well as the pharmacocinetics and the mechanism of action of those drugs. The major attention is paid to their anxiolytic effect. The properties of lorazepam and phenazepam, the new «strong» tranquilizers providing a more pronounced anxiolytic effect are considered in detail. The conclusion includes the results of successful application of tranquilizers in treatment of psychotic states.

РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ (АНТИДЕПРЕССАНТАМИ И ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ) ЛЕГКИХ И МАСКИРОВАННЫХ ФОРМ ЦИКЛОТИМИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИЙ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОГО ПРИЕМА

В. Л. Ефименко

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

Отмечаемый в последние десятилетия рост депрессивных заболеваний, по мнению ряда авторов, связан не столько с их истинным увеличением, сколько с улучшением диагностики, особенно за счет выявления легких и скрытых (маскированных) форм [1—3]. Именно этим формам стало уделяться повышенное внимание в связи с трудностями их своевременного диагностирования. Обычно затруднена диагностика депрессий, протекающих в виде периодически развивающихся соматических компонентов, на которые еще в 1927 г. обратил внимание советский терапевт Д. Д. Плетнев (цит. по [4]) и описал их под названием «соматической циклотимии». В дальнейшем изучением депрессий с преимущественно сомато-вегетативной симптоматикой занимался целый ряд авторов [5—10].

Однако не только депрессии с сомато-вегетативными проявлениями представляют определенные затруднения для правильной и своевременной диагностики. Нередко легкие формы этого заболевания первоначально относят к неврастении и другим типам неврозов. А вместе с тем уже в 1893 г. Friedmann [11] описал клинику так называемой «неврастенической депрессии».

Больные с легкими и маскированными формами депрессий, как правило, первоначально попадают в поле зрения поликлинических врачей. Естественно, что своевременная диагностика их болезненного состояния представляет несомненное практическое значение, так как она предопределяет правильность терапевтического вмешательства. Однако, как показывает данное исследование, значительная часть депрессий с невыраженной симптоматикой распознается не всегда своевременно, в связи с чем затягивается назначение соответствующего лечения.

Нами в условиях диспансерного наблюдения было изучено 47 больных (10 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 20 до 75 лет, подавляющая часть после 40 лет — 39 человек. Все больные были направлены в психоневрологический диспансер врачами районных поликлиник или других лечебных учреждений. 22 человека в связи с жалобами преимущественно соматического характера (боли в области сердца, сердцебиения, различного рода нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и т. п.) какой-то период времени, в отдельных случаях до одного года, находились под наблюдением, обследованием и лечением врачей поликлиник и соматических больниц. И только после исключения объективно устанавливаемых признаков, обосновывающих жалобы больных, и при отсутствии эффекта от проводившегося лечения, они были направлены в психоневрологический диспансер.

При первичном обращении этих больных в диспансер их болезненные проявления предварительно были квалифицированы следующим образом: неврастения у 11, климактерический невроз у 6, ипохондрический невроз у 6, сосудистое заболевание головного мозга с нервно-психическими нарушениями (астено-ипохондрический и депрессивно-ипохондрический синдромы) у 14 и циклотимия у 10.

Тщательное изучение жалоб больных позволило разделить их на три основные группы. Первая — больные с астеническими картинами, при которых ведущими жалобами были: повышенная утомляемость, снижение работоспособности, несобранность в мыслях и действиях, плохое самочувствие, дискомфорт, эмоциональная лабильность, снижение интересов к внешнему миру, нарушение сна и аппетита, у некоторых больных чувство обиды и неуверенность в своих силах. Таким образом, совокупность жалоб позволяла говорить о неврастеническом синдроме. Большинство больных данной группы ставили свое болезненное состояние в связь с такими факторами, как напряженная работа,

неприятности во взаимоотношениях по службе или в семье, перенесенные соматические заболевания. В эту группу в основном вошли больные молодого и среднего возраста (14 человек).

Вторая группа — больные с ипохондрическими жалобами, которые сводились к наличию различного рода неприятных и болевых ощущений либо в определенных органах и системах, либо с выраженной их миграцией. Так, одни больные жаловались на тяжесть и болевые ощущения в подложечной области, в кишечнике, упорные запоры или поносы, плохой аппетит, тошноту, измененный вкус и т. п. Другие отмечали затруднения в дыхании, чувство стягивания в грудной клетке, ком в горле. Жалобы третьих были весьма разнообразны: то неприятные ощущения в конечностях, то в позвоночнике, то стягивание головы — «как обруч на голове», то приливы и т. п. Настроение у больных данной группы было сниженным, но без тоски и глубокой подавленности. Довольно часто указанные жалобы сопровождались мыслями о том или ином тяжелом соматическом заболевании, в связи с чем такие больные тщательно обследовались у врачей различных специальностей. Жалобы наблюдавшихся нами больных заметно отличались по своей формулировке от жалоб, описываемых А. К. Ануфриевым [8] при скрытых эндогенных депрессиях, отсутствием вычурности и необычности ощущений, по-видимому, потому, что он включил в свое исследование и больных с шизофреническими депрессиями. Описанные нами ипохондрические картины чаще имели место у лиц среднего и пожилого возраста (17 человек).

Третья группа представлена больными с сердечно-сосудистыми проявлениями и тревожным аффектом. Основными жалобами являлись болевые ощущения в области сердца, чувство «замирания» и «остановки» сердца, тяжесть за грудиной, приступы сердцебиения, головокружения, иногда одышка, тревожные опасения и страх смерти. Такого рода жалобы в основном наблюдались у лиц в возрасте после 40—50 лет, почти всегда отягощенных наличием сердечно-сосудистой патологии разной выраженности и до обращения к психиатру находившихся под наблюдением и лечением у терапевтов (16 человек). Именно это обстоятельство особенно затрудняет правильное и своевременное выявление развившегося у них депрессивного состояния, на что уже обращали внимание и другие авторы [3].

Анализ жалоб больных позволяет говорить, что особенностью легких форм депрессий является отсутствие (или очень слабая выраженность) тоски и идей самообвинения и самоуничижения, психомоторной заторможенности, превалирование астенических и соматовегетативных проявлений. Тщательное изучение текущего состояния больных и их анамнеза позволило выявить следующие дополнительные признаки, указывающие на принадлежность этих стертых проявлений к группе циклотимических депрессий, а именно: указания на спады (реже подъемы) работо-

способности и общей деятельности со снижением (реже повышением) интересов к внешнему миру (у 85%); часто выступала связь колебаний самочувствия и настроения с менструальным циклом; указания на сходные состояния (даже психозы и другие психические нарушения) у кровных родственников (у 62%). В текущем состоянии больных наблюдались суточные колебания самочувствия, как правило, с утренним ухудшением (у 87%); расстройства сна в основном сказывались в раннем пробуждении при сравнительно быстром засыпании. У ряда больных отмечалась определенная сезонность обращаемости к врачам (осенне-весенние периоды). Дополнительное исследование 15 больных с помощью методики MMPI показало, что по шкале депрессии у 12 человек имело место повышение ее показателей на 10—35 единиц по сравнению со средней нормой; по шкале ипохондрии показатели в основном были на уровне нормы.

Лечение больных каждой из приведенных групп в условиях амбулаторной практики имеет свои определенные особенности. Так, у больных с астеническими картинами, как правило, отмечался выход из болезненного состояния при лечении мелипрамином в дозах от 50 до 100 мг в сутки при утреннем и дневном приемах. Однако некоторые больные этой группы лучше реагировали на прием амитриптилина в таких же дозах, но чаще назначаемых во второй половине дня. Для борьбы с расстройством сна назначался эуноктин в дозе 5—10 мг. У всех 14 больных с астеническими картинами мы наблюдали полный выход из депрессии при сроках лечения от 1 до 2—3 месяцев. При лечении больных с ипохондрическими картинами назначался амитриптилин в дозах от 50 до 150 мг, в зависимости от индивидуальной реакции, в сочетании с транквилизаторами: седуксеном в дозе до 10—15 мг или тазепамом в дозе до 20 мг. У некоторых же больных, у которых имели место мысли о наличии тяжелого соматического заболевания, амитриптилин сочетался с меллерилом в дозах 25—50 мг в сутки. Из 17 больных с ипохондрическими картинами 10 полностью вышли из болезненного состояния в течение 2—3 месяцев, у остальных 7 на фоне значительного улучшения все же оставалась необходимость в назначении поддерживающей терапии теми же препаратами, но в меньших дозах. Больным третьей группы — с сердечно-сосудистыми проявлениями и тревожным аффектом — назначался амитриптилин в дозах 50—75 мг в сочетании с транквилизаторами: элениумом до 30 мг или седуксеном до 15 мг. Однако частое наличие у этих больных приступов более выраженной тревоги в ряде случаев вызывало необходимость дополнительно (симптоматически) назначать и прием меллерила в дозах 25—50 мг в сутки. Из 16 больных 8 в течение 1,5—2 месяцев полностью вышли из болезненного состояния. У остальных 8 значительное улучшение отмечалось только на фоне длительного приема указанных средств при незначительном уменьшении их до-

зировок и одновременном применении различного рода сердечно-сосудистых препаратов (до одного года наблюдения). Возможно, что такое упорное сохранение симптоматики стоит в связи как с возрастом больных, так и с наличием у них отягощающей сердечно-сосудистой патологии.

В целом проведенное исследование показало, что для правильной и своевременной диагностики легких и маскированных форм циклотимической депрессии, наблюдаемой в амбулаторной практике, необходимо более тщательное уточнение характера жалоб больных с обращением внимания на выявление суточных колебаний, особенностей расстройства сна, уточнение анамнеза в плане выявления колебаний настроения и самочувствия в прошлом и наличия у родственников нервно-психических расстройств. Быстрое улучшение самочувствия больных в связи с приемом антидепрессантов и транквилизаторов также может служить дифференциально-диагностическим критерием.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Снежневский А. В. В кн.: Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. Матер. симпоз. Москва — Базель, 1970, *5.* — [2] Lopez-Ibor J. J. In: Masked depression. Bern — Stuttgart — Vienna, 1973, *97.* — [3] Birkmayer W., Neumayer E., Riderer P., Ibed., *158.* — [4] Десятников В. Ф. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1975, 75, 5, *760.* — [5] Kielholz P., In: Masked depression. Bern — Stuttgart — Vienna, 1973, *11.* — [6] Краснушкин Е. К. В кн.: Вопросы социальной и клинической психоневрологии. М., 1948, *222.* — [7] Невзорова Т. А. и Дробижев Ю. З. В кн.: Вопросы клинической психиатрии. Труды I ММИ, т. 34, М., 1964, *275.* — [8] Ануфриев А. К. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1978, 78, 6, *857.* — [9] Ануфриев А. К. Там же, 1978, 78, *8.* — [10] Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Депрессии и их лечение. Л., 1973, *18.* — [11] Friedmann. Deutsch. med. Wschr., 1893, 30 *712.*

EARLY IDENTIFICATION AND TREATMENT WITH ANTIDEPRESSANTS AND TRANQUILIZERS OF SLIGHT AND MASKED FORMS OF CYCLOTHIMIC DEPRESSIONS UNDER THE CONDITIONS OF OUT-PATIENT SERVICE

V. L. Efimenko

Summary

Fourty seven patients with slight masked forms of depression were studied. According to the major complaints and symptomatology the patients were subdivided into three groups: — Group I included those with asthenic picture, Group II comprised those with hypohondriacal symptoms, and Group III included those with cardiovascular symptoms and anxiety affect. For proper diagnostics, such features were essencial as indication of mood and health fluctuations in the past, the presence of mental diseases in relatives, of fluctuations in the present health condition of the patients during day and night, and of early waking-ups. The Group I patients have demonstrated a complete remission when taking antidepressants (melipramine, or imipramine); the Group II patients have demonstrated remission or a significant impro-

vement when taking imipramine combined with either diazepam or oxazepam; the Group III patients have shown remission or a significant improvement in their condition on the background of imipramine combined with chlordiazepoxide or diazepam or, sometimes, with melleril, too.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕДУКСЕНОВОГО ТЕСТА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРЫ И ВЫБОРА ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

В. А. Точилов, В. Д. Широков

2-я психиатрическая больница, Ленинград, Всесоюзный научно-исследовательский институт профессионально-технического образования

Как известно, классификация аффективных состояний представляет значительные трудности, что обусловлено их частотой и многообразием. Количество выделенных депрессивных синдромов велико, однако очерчены они нечетко, и между ними существует много переходных форм. Всю гамму депрессивных состояний, от анергических до тревожно-депрессивных, можно представить как закономерный ряд, в котором последовательно меняется соотношение между интенсивностью угнетения и стресс-реакцией в сторону нарастания последней [1]. Кроме того, одни и те же синдромы встречаются в рамках различных нозологических форм. Проблема диагностики депрессивных состояний, выбор их адекватной терапии является одной из наиболее актуальных и широкоразрабатываемых в современной психиатрии. Большинством исследователей высказывается мнение, что клинический термин «депрессия» — широкое понятие, включающее в себя не только депрессивное настроение, но и наличие тревоги [2, 3]. Именно эта внутренняя двойственность депрессивных состояний затрудняет выбор их терапии. В арсенале психотропных средств имеются препараты, обладающие анксиолитическим, антидепрессивным компонентами действия, но возможности дифференциации тревожных и депрессивных состояний на основе клинических наблюдений все еще недостаточны [4]. Так, если при тревожном оцепенении, принятом за меланхолическую заторможенность, будут назначены антидепрессанты, то это может вызвать появление меланхолического раптуса, эпизодов острого чувственного бреда. У людей с резко выраженными чертами тревожной мнительности неглубокая депрессия может быть «замаскирована» тревогой, но анксиолитические препараты в этих случаях окажутся недостаточно эффективными. Существующие классификации полностью не отражают структуру депрессивных состояний. Повседневная практика убеждает в том, что для правильной диагностики и выбора адекватной терапии необходимы дополни-

тельные критерии для оценки структуры синдрома, относительной выраженности тревоги и депрессии в его структуре. Попытки разделения тревожных и депрессивных состояний на основе психологического и соматического обследований, использования многочисленных тестовых методов: шкал, опросников, самоотчетов — противоречивы и не решают эту проблему [5, 6]. Указывая на различное значение тревоги и депрессии для терапии заболевания, предлагалось тревожную депрессию считать «рабочим диагнозом» для врача [7]. Некоторым исследователям клиническим путем удалось выделить «тревожные» и «депрессивные» группы больных, оговорив при этом, что существуют довольно многочисленные «сомнительные» больные [8]. Динамика состояния в процессе лечения, применение узко направленных, избирательно действующих на определенные компоненты синдрома препаратов позволяют рассматривать аффективные состояния более конкретно, с позиции терапии. Фармакологический эксперимент, осуществляемый в процессе терапии, является одним из наиболее действенных методов в познании заболевания [9]. В отдельных работах имеются сообщения о выделении депрессивных больных из тревожно-депрессивной группы на основе анализа их лечения трициклическими антидепрессантами [10]. Фармакологическим экспериментом является седуксеновый тест, который позволил выявить у различных депрессивных больных разную реакцию на введение избирательно действующего на тревогу препарата, что может служить предсказанием дальнейшей терапии.

Настоящая работа продолжает исследование депрессивных состояний при помощи седуксенового теста.

Методика

Исследование производилось посредством однократного внутривенного введения 20—40 мг 5%-го раствора диазепама (седуксена). Седуксеновый тест производился непосредственно после поступления больного в стационар, до назначения лечения. Дальнейшая терапия назначалась в зависимости от клинической картины. Больные получали бензодиазепиновые транквилизаторы (феназепам, бромазепам, седуксен), нейролептики с противотревожным действием (тизерцин, меллерил, хлорпротиксен) или трициклические антидепрессанты (мелипрамин, амитриптилин). Результат терапии оценивался положительно при исчезновении депрессивной симптоматики или значительном улучшении в течение месяца. Состояние больных до и после введения седуксена оценивалось по специально разработанной градуированной шкале, включающей в себя основные симптомы депрессивных состояний и отражающей их интенсивность в баллах, непосредственный эффект седуксенового теста. Кроме перечисленных градуированных симптомов в состоянии некоторых больных отмечались и иные симптомы, не включенные в обработку, но влияющие на дальнейшее лечение, например: сенестопатии, слу-

Таблица 1

Шкала оценки состояния больных

Симптом	Градация симптома	Оценка в баллах
1. Настроение	повышенное ровное слегка пониженное тоскливое чувство душевной боли	—1 0 1 2 3
2. Деперсонализация	отсутствие ауто или сомато ауто и сомато	0 1 2
3. Тревога	отсутствие легкая выраженная резкая страх	0 1 2 3 4
4. Депрессивные идеи	отсутствие бесперспективности малоценности виновности осуждения	0 1 2 3 4
5. Интенсивность высказываний	высказывает активно высказывает при расспросе диссимулирует неконтактен	1 2 3 4
6. Непосредственный эффект седуксенового теста	сон выраженная сонливость легкая сонливость без сонливости бодрящий	1 2 3 4 5

ховые и зрительные иллюзии, обсессии и т. п. Оценочная шкала представлена в табл. 1.

Показатели исходного состояния больных и разность показателей исходных и полученных в результате седуксенового теста были подвергнуты статистическому анализу.

Характеристика больных и результаты

Исследовано 76 больных, все женщины в возрасте от 18 до 68 лет. Показанием для включения больной в исследование служило наличие тревоги и депрессивного настроения. Нозологическое и синдромологическое распределение больных представлено в табл. 2.

При введении седуксена были выделены три типа реакций депрессивной симптоматики, и больные по результатам теста разделены на следующие группы:

Таблица 2

Распределение больных по диагнозам и синдромам

Диагноз	Синдром		Всего больных
	тревожно-депрессивный	меланхолический	
МДП	12	28	40
Инволюционная депрессия	16	—	16
Шизофрения	8	—	8
Органическое поражение головного мозга	6	—	6
Реактивный психоз . . .	5	—	5
Послеродовой психоз . .	1	—	1
Всего больных . . .	48	28	76

Группа1 — наряду с полным исчезновением тревоги и иной психопатической симптоматики наблюдалось выравнивание настроения или даже появление эйфории.

Группа 2 — наблюдалась частичная редукция аффективной симптоматики, сопровождающаяся сонливостью различной степени.

Группа 3 — наблюдалось смягчение тревоги и более четкое выявление почти неизменившейся депрессивной симптоматики, сопровождающиеся выраженной сонливостью или засыпанием больных «на игле».

Ниже представлены клинические особенности больных этих групп и результаты их лечения.

Группа больных с полной редукцией психопатологической симптоматики. Из 21 больной этой группы 9 составляли больные МДП, у 6 больных диагностирована шизофрения, у 4 — инволюционная депрессия. По одному человеку было с диагнозами реактивного психоза и органического поражения головного мозга. Клиническая картина больных МДП не была вполне типичной. Обычно их дифференцировали с инволюционной депрессией или шизофренией. У этих больных наблюдались тревога с элементами ажитации, сенестопатические расстройства, сверхценные идеи, тревожные иллюзии, но заболевание имело фазный характер, что подтверждали анамнестические или катамнестические данные. Сходную картину представляли больные инволюционной депрессией, но при этом заболевание характеризовалось непрерывным течением. Давность инволюционной депрессии была сравнительно небольшой, а больные МДП исследовались на ранних этапах депрессивной фазы. Состояние больных шизофренией также характеризовалось выраженной тревогой, неоформленной параноидной симптоматикой в виде рудиментарных идей преследования, воздействия, психических автоматизмов, неврозоподобными проявлениями шизофренического процесса.

В дальнейшем все больные этой группы успешно лечились противотревожными препаратами, главным образом—феназепамом.

По данным седуксенового теста и результатам последующей терапии можно заключить, что у больных этой группы тревога была ведущим компонентом синдрома.

Группа больных с частичной редукцией симптоматики. Из 32 больных этой группы у 14 диагностирован МДП, у 9 — инволюционная депрессия, у 4 — органическое поражение головного мозга, у 3 — реактивный психоз, у 1 — шизофрения и у 1 — послеродовый психоз. Больные этой группы разнообразны по нозологической принадлежности, представляли наибольший интерес в связи с трудностями квалификации состояния и выбора терапии. Состояние больных МДП характеризовалось затяжными монополярными депрессиями, не очень глубокими, монотонно-тревожными, иногда — с растерянностью. В клинической картине инволюционных больных чаще наблюдались тревожно-бредовые состояния с идеями самообвинения, обнищания, осуждения. У больных с органическими поражениями головного мозга также наблюдались тревожно-депрессивные и тревожно-бредовые состояния. Часто отмечаемые тревожно-мнительные черты личности, органические наслоения, неразрешенные психотравмирующие ситуации приводили к ошибкам в квалификации психического статуса. При введении седуксена редукция психопатологической симптоматики в этой группе в среднем составила 42%.

Лечение этих больных представляло наибольшие сложности. Неадекватное назначение антидепрессантов в пяти случаях привело к ухудшению состояния, обострению тревоги. При назначении противотревожных препаратов часто наблюдалось лишь неполное улучшение, за счет смягчения тревоги и напряжения. Часть больных оказалась резистентной к терапии, что вызвало необходимость применения ЭСТ. У большинства больных эффективными оказались противотревожные нейролептики (меллерил, тизерцин, хлорпротиксен) или их сочетание с малыми и средними дозами антидепрессантов. Лечение больных этой группы было длительным.

Группа больных с неизменившейся симптоматикой. Из 23 больных этой группы у 17 диагностирован МДП, у 3 — инволюционная депрессия. По одной больной было с диагнозами шизофрении, реактивного психоза, органического поражения головного мозга. У больных МДП отмечалась типичная картина меланхолического синдрома, причем у 12 больных наблюдалось биполярное течение психоза. Состояние 3 больных инволюционной депрессией характеризовалось затяжными депрессивно-бредовыми состояниями при большой давности заболевания.

Последующее лечение трициклическими антидепрессантами оказалось весьма эффективным у 19 больных. У остальных 4 больных в дальнейшем была обнаружена резистентность к различным видам активной терапии.

Таким образом, приведенные данные указывают, что депрессия являлась ведущим компонентом синдрома у больных этой группы.

Статистический анализ экспериментальных данных

Целью исследования являлось разграничение тревожных и депрессивных состояний в рамках депрессии, необходимое для выбора адекватной терапии. Как видно из приведенных данных, в результате седуксенового теста выделились две противоположные по его эффекту группы. В первом случае воздействие внутривенно вводимого седуксена на тревогу вызвало полный уход симптоматики, что показывает стержневую роль тревоги в структуре синдрома у этих больных. В группе больных с неизменившейся симптоматикой отсутствие воздействия седуксена указывает на доминирование тоски в аффективной сфере. Таким образом, в понятие анксиолитического эффекта седуксена можно вложить более широкий смысл, а сам термин «тревога» понимать не только узко психопатологически, как симптом, а в смысле тревоги биологической (по Кеннону), приближаясь в этом к патогенетическим механизмам заболевания.

Статистический анализ экспериментальных данных был нацелен на изучение характера изменения симптоматики при воздействии седуксеном, с учетом взаимосвязей симптомов в исходном состоянии. С этой целью был проведен корреляционный анализ вышеперечисленных симптомов (см. табл. 1), отражающих состояние больных до введения седуксена, а также разность исходных и полученных показателей и непосредственный эффект седуксенового теста. Кроме того, был использован факторный анализ (метод главных компонент) [11], который представляет структурные взаимосвязи симптомов в виде факторов (латентных переменных).

Попытки разделения депрессивной симптоматики на «тревожную» и «тоскливую» с помощью математической техники, в частности факторного анализа, предпринимались и ранее. При этом в качестве обрабатываемого материала использовались данные различных оценочных шкал, отражающих статус больных «на разрезе». По имеющимся данным, одним удавалось выделить тревожные и депрессивные факторы [12], другие заявляли о невозможности подобного разделения [13].

В отличие от цитированных исследований в нашей работе использовались не только характеристики статуса больного, но и данные динамического наблюдения в процессе психофармакологического эксперимента.

Как видно из табл. 3, корреляции между симптомами в исходном состоянии незначительны, что указывает на разнородность больных в отношении выраженности и соотношения различных симптомов в клинически однородной депрессивной группе. Наибольшие корреляции наблюдаются между тревогой,

Таблица 3

Корреляционные зависимости показателей исходной симптоматики и ее регресса

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1. Настроение	1	11	18	31	16	30	21	—08	14	06	08
2. Деперсонализация		1	—06	02	—11	00	28	77	18	32	00
3. Тревога			1	29	30	—05	—15	—09	37	00	24
4. Депрессивные идеи				1	14	30	12	—02	05	46	19
5. Интенсивность высказываний					1	10	—13	—21	—05	01	72
6. Непосредственный эффект теста						1	25	15	46	12	17
7. Изменение настроения							1	38	44	48	11
8. Изменение деперсонализации								1	40	38	—05
9. Изменение тревоги									1	38	18
10. Изменение депрессивных идей										1	23
11. Изменение интенсивности высказываний											1

депрессивными идеями и интенсивностью их высказывания. Тревожные больные склонны к формированию идей виновности, самоосуждения, самоуничижения и часто активно их высказывают. Оказалось, что факторный анализ исходной симптоматики

Таблица 4

Результаты факторного анализа исходной симптоматики

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Вес фактора	30 %	20 %	16 %
Признаки	**Факторные нагрузки**		
1. Настроение	0,68	0,32	0,08
2. Деперсонализация	—0,01	0,57	0,74
3. Тревога	0,55	—0,54	0,49
4. Депрессивные идеи	0,72	0,12	0,03
5. Интенсивность высказываний	0,52	—0,50	—0,03
6. Непосредственный эффект теста	—0,53	—0,49	0,51

оказался более информативным при введении показателя непосредственного эффекта седуксена.

В табл. 4 показаны факторы, выделенные при обработке показателей исходной симптоматики.

Фактор 1 включил в себя, примерно в равной мере, всю аффективную симптоматику с высокими факторными нагрузками. При этом выраженная аффективная симптоматика связана с отрицательным результатом теста. Нулевая нагрузка на признак деперсонализации подчеркивает ее автономность от остальной

симптоматики, что видно и в корреляционной матрице. Мы определили этот фактор как «фактор интенсивности аффективной симптоматики».

Два других фактора включают в себя деперсонализацию как основной признак, но являются в какой-то мере противоположными.

Фактор 2 включает в себя деперсонализацию, утяжеленную депрессией, связанную с отрицательным эффектом седуксена и без выраженной тревоги, поскольку факторная нагрузка тревоги отрицательна. Фактор 2 может быть проинтерпретирован как «фактор деперсонализации, не связанной с тревогой».

Фактор 3 включает деперсонализацию, связанную с тревогой и положительным эффектом седуксенового теста, т. е. это — фактор тревожной деперсонализации.

Таким образом, факторный анализ отделил деперсонализацию от остального комплекса аффективной симптоматики. При этом деперсонализация разделилась на связанную и не связанную с тревогой. Эти факторы соответствуют клинически выделенным Ю. Л. Нуллером типам деперсонализации, по-разному реагирующим на воздействие противотревожными препаратами [14].

Таблица 5

Результаты факторного анализа показателей регресса симптоматики

Вес фактора	41 %
Признаки	**Факторные нагрузки**
1. Изменение настроения	0,75
2. Изменение деперсонализации	0,64
3. Изменение тревоги	0,79
4. Изменение депрессивных идей	0,70
5. Изменение интенсивности высказываний	0,31
6. Непосредственный эффект седуксенового теста	0,54

Как видно из табл. 3, показатели изменения симптоматики (за исключением признака 11) объединились в четко выраженную корреляционную плеяду с коэффициентами корреляции 0,38—0,48. В связи с этим при факторном анализе показателей разности симптоматики в сочетании с непосредственным эффектом седуксена существенным оказался только первый фактор с весом 41%. Вес остальных факторов значительно ниже, и они малоинформативны.

В этот фактор (табл. 5) с большими факторными нагрузками вошли признаки, составляющие корреляционную плеяду, и с несколько меньшим весом — положительный результат теста. Таким образом, для больных, у которых вместе с уходом тревоги происходит полная редукция психопатологической симптоматики и непосредственный эффект седуксена хороший, значение этого фактора будет наибольшим, в то время как для больных с незначительной редукцией симптоматики его значение минимально. Он определен нами как «фактор редукции симптоматики».

Ведущая роль тревоги в изменении симптоматики следует из того, что сама тревога как психопатологический симптом при этом редуцируется в наибольшей степени: она уменьшается в среднем на 1,5 балла (при среднем исходном балле 2,32), в то время как тоска уменьшается всего лишь на 0,87 балла (при среднем балле 1,67).

Факторы, полученные при обработке всего комплекса признаков, включающего исходные состояния и изменения симптоматики, происшедшие в результате введения седуксена, представлены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты факторного анализа при обработке всего комплекса признаков

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Вес фактора	25 %	20 %	15 %
Признаки	**Факторные нагрузки**		
1. Настроение	05	42	52
2. Деперсонализация	64	—21	34
3. Тревога	10	58	—23
4. Депрессивные идеи	23	57	47
5. Интенсивность высказываний	—08	79	—20
6. Непосредственный эффект теста	38	—19	—74
7. Изменение настроения	71	—05	09
8. Изменение деперсонализации	76	—34	15
9. Изменение тревоги	70	06	—44
10. Изменение депрессивных идей	73	20	18
11. Изменение интенсивности высказываний	23	72	—32

Фактор 1 по смыслу аналогичен фактору редукции симптоматики, описанному выше, так как максимальные факторные нагрузки имеют признаки, описывающие изменения симптоматики, и, очевидно, включает комплекс симптоматики, каким-то образом связанной с тревогой (в ее физиологическом понимании).

Фактор 2 — фактор интенсивности исходной симптоматики, подобен фактору 1, полученному при анализе данных исходного состояния. Включение в этот фактор изменения интенсивности высказываний связано с его существенной зависимостью от исходного уровня (коэффициент корреляции 0,72).

Фактор 3 — фактор эффекта седуксена. Существенную роль в его структуре играет непосредственный результат теста. Отрицательный эффект связан с исходным уровнем тоски, а положительный — со степенью изменения тревоги.

Суммарный вес первых трех факторов составляет 60%.

Таким образом, одиннадцать показателей состояния больного можно без значительной потери информации заменить тремя характеристиками — значениями этих факторов для больного. В системе новых понятий фактор 1 играет ведущую роль не только потому, что имеет наибольший факторный вес, но и потому, что в значительной мере характеризует структуру депрес-

сивного состояния. Степень ухода аффективной симптоматики при анксиолитическом воздействии позволяет оценить роль тревоги в структуре депрессивных синдромов. Но эта оценка не будет полной без учета выраженности исходной симптоматики и эффекта седуксена. С этой целью введены два новых дополнительных фактора: фактор 4, являющийся разностью факторов 2 и 1, и фактор 5 — сумма факторов 3 и 4. Значения факторов центрированы (среднее значение по всей выборке равно 0), а дисперсии факторов пропорциональны их факторным весам. Другими словами, значения различных факторов вычисляются в единой системе измерений с масштабом, пропорциональным вкладу фактора. В отличие от исходной шкалы, значение фактора является объективным в том смысле, что оно показывает степень отличия данного больного от всей рассматриваемой группы, выраженную в единицах стандартного отклонения. Таким образом, дополнительные факторы 4 и 5 оказываются в той же «системе единиц», что и основные факторы. При этом автоматически учитывается вес основных факторов. Значение фактора 4 показывает соотношение ухода симптоматики с ее исходным уровнем и тем самым является количественной оценкой вклада психопатологических проявлений тревоги в общий комплекс симптоматики. Фактор 3 характеризует физиологическое отражение тревоги, тем самым фактор 5, который суммирует эти 2 эффекта, позволяет наиболее полно охарактеризовать состояние в каждом конкретном случае (в пределах используемых симптомов). При преобладании тоски значение фактора будет максимальным, а при тревожных состояниях — минимальным.

Таблица 7

Средние значения пяти факторов по группам больных

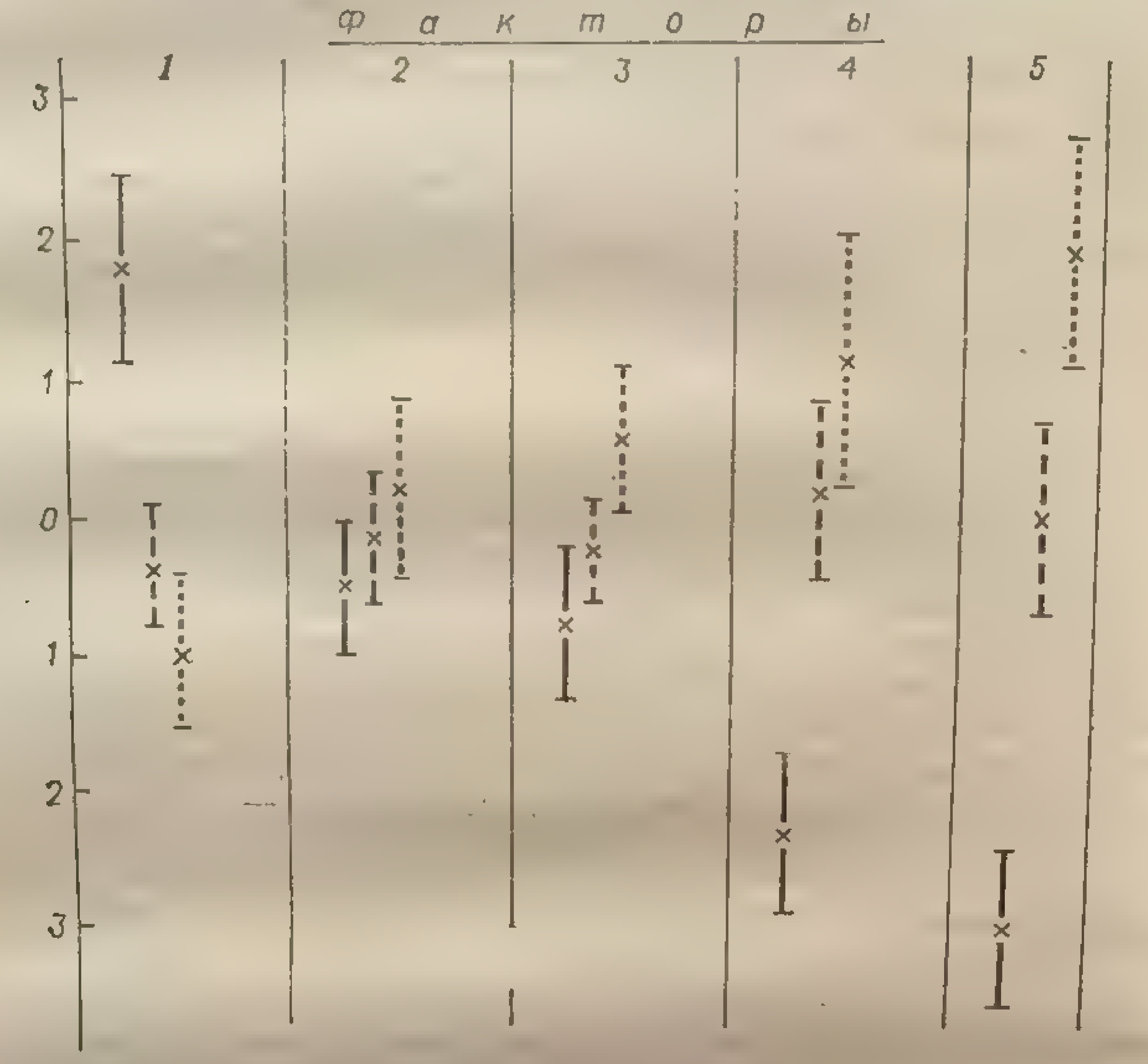
Группы больных	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
С полным уходом симптоматики	1,8±0,33	−0,48±0,24	−0,74±0,28	−2,28±0,31	−3,02±0,31
С частичным уходом симптоматики	−0,37±0,23	−0,14±0,24	−0,20±0,19	0,23±0,32	0,03±0,35
С неизменившейся симптоматикой	−0,97±0,28	0,26±0,32	0,69±0,26	1,22±0,43	1,91±0,40

Предлагаемая интерпретация факторов подтверждается данными, приведенными в табл. 7 и на рисунке.

Как видно из табл. 7, статистически достоверных различий между группами нет только по фактору 2, следовательно, психопатологический статус больного не может иметь определяющего значения для характеристики депрессивного состояния.

Различия в структуре состояний находят свое отражение во всех других факторах. Причем значение факторов для групп с преобладанием тревоги или депрессии всегда полярны и достоверно различаются по средним данным, а группа с частичным уходом симптоматики занимает промежуточное положение.

Таким образом, основная прогностическая информация содержится в структуре изменения симптоматики и непосредствен-



Средние значения факторов и доверительные интервалы по группам.

——×——— с полной редукцией симптоматики,
— — × — — — с частичной редукцией симптоматики,
– – – × – – – – с неизменившейся симптоматикой.

ном эффекте теста. Фактор 5, учитывающий все составляющие, дает наиболее значительные и статистически достоверные различия для всех трех групп больных. Это показывает, что вскрываемые при анксиолитическом воздействии взаимосвязи симптоматики вместе с физиологическими проявлениями (сон — бодрость) в значительной мере решают вопрос квалификации тревожно-депрессивных состояний, а значение фактора может быть использовано для количественной характеристики этих состояний.

Заключение

Приведенные данные показывают, что исходная симптоматика депрессивных состояний не в полной мере отражает внутреннюю сущность синдрома, знание которой необходимо для выбора дальнейшей терапии. Динамическое наблюдение больных в ходе седуксенового теста дает недостающую прогностическую информацию.

В результате седуксенового теста выделены три типа реакций депрессивных состояний:

1) полное исчезновение психопатологической симптоматики, сопровождающееся отсутствием сонливости или эйфорией;

2)) частичная редукция симптоматики, сопровождающаяся различной степенью сонливости;

3) неизмененность симптоматики при введении седуксена, чему предшествует сон.

Методами математической обработки подтверждено, что эти реакции отражают соотношение тоски и тревоги как ведущих компонентов в структуре депрессивного синдрома. При преобладании тревоги воздействие седуксена было максимальным, а при преобладании тоски — минимальным.

Выделенные типы реакций на введение седуксена имеют важное прогностическое значение для дальнейшей терапии депрессивных состояний. Так, преобладание тревоги в структуре синдрома требовало назначения анксиолитиков (феназепам, седуксен), а преобладание тоски — трициклических антидепрессантов. При отсутствии явного доминирования тоски или тревоги, что проявлялось в частичной редукции симптоматики, было необходимым сочетание трициклических антидепрессантов с противотревожными нейролептиками (тизерцин, хлорпротиксен, меллерил).

ЛИТЕРАТУРА

[1] Нуллер Ю. Л. В кн.: Актуальные вопросы клиники, психопатологии и лечения душевных заболеваний. Л., 1969, *31*. — [2] Kraepelin E. Psychiatrie, B. II, Leipzig, 1904. — [3] Kraines S. H. Mental depression and their treatment. N. Y., 1957. — [4] Schapira K. et al. Brit. J. Psychiat., 1972, 121, 561, *175*. — [5] Mendels J. et al. Arch. Gen. Psychiat., 1972, 27, 5, *649*. — [6] Jacobson A. F. et al. Psychopharm. Bulletin., 1976, 12, 2, *18*. — [7] Downing R. W., Rickels K. Arch. Gen. Psychiat., 1974, 30, 3, *312*. — [8] Gurney C. et al. Brit. J. Psychiat., 1972, 121, 561, *162*. — [9] Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. Л., 1964, *53*. — [10] Gurney C. et al. Brit. J. Psychiat., 1970, 177, 538, *251*. — [11] Лоули Д., Максвелл А. Факторный анализ как статистический метод. М., 1967. — [12] Derogatis L. R. et al. Arch. Gen. Psychiat., 1972, 27, *659*. — [13] Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety. In: Lader. M. H. (ed.). Studies of anxiety. Oshford. Invicta Press., 1969. — [14] Нуллер Ю. Л. В кн.: Эмоциональный стресс и пограничные нервно-психические расстройства. Л., 1977, *124*.

USE OF DIAZEPAM TEST TO STUDY THE STRUCTURE OF ANXIOUS DEPRESSIVE STATES AND TO CHOOSE THERAPY

V. A. Tochilov, V. D. Shirokov

Summary

A single intravenous injection of diazepam (20-40 mg.) was performed in 76 psychotic patients with depressive states. In those patients three types of response were identified according to the degree of psychopathological symptomatology reduction and to the pronouncement of sleepiness after the diazepam injection. The mathematical processing methods have confirmed that these responses reflected the correlation between depression and anxiety as the leading components in the structure of depressive syndrome and had a prognostic significance for further therapy of depressive states.

ВЛИЯНИЕ МЕПРОБАМАТА НА НЕКОТОРЫЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ

М. Г. Лиленко, Л. И. Лычагина, И. Н. Михаленко

Детская психиатрическая больница № 9, Ленинград

Значительную часть больных, поступающих в детскую психиатрическую больницу, составляют дети, страдающие той или иной степенью умственной отсталости с синдромом психомоторной расторможенности. Обучение этих детей в школе затруднено как интеллектуальным дефектом, так и нарушениями поведения (неусидчивостью, возбудимостью, агрессивностью). Поводом для госпитализации и объектом фармакологического воздействия в первую очередь и являются эти отклонения в поведении. В зависимости от степени возбуждения больным детям проводится лечение нейролептиками или транквилизаторами. Поведение корригируется, но всегда ли это благоприятно сказывается на способности детей к обучению? В литературе можно найти указания на отрицательное влияние транквилизаторов на память, а в каждой инструкции по применению их содержится предостережение относительно снижения внимания, скорости психической реакции.

В настоящей работе мы попытались оценить влияние распространенного в детской практике транквилизатора мепробамата на некоторые психологические функции — память, внимание, работоспособность,— значимые в процессе обучения ребенка.

Было обследовано 20 мальчиков от 10 до 14 лет. Распределение по диагнозам: пограничная умственная отсталость — 6 человек, умственная отсталость в степени дебильности — 9 чело-

век, непсихотические расстройства в результате травмы головного мозга с педагогической запущенностью и западением школьных навыков — 5 человек. Клиническая картина у большинства больных (17 человек) была сходной: им была присуща повышенная возбудимость, тяга к подвижным играм, возьне, дракам; занятия, чтение книг их не привлекали, телевизионные передачи задерживали их внимание ненадолго. У всех перед поступлением в больницу проявились элементы асоциального поведения: алкоголизация, курение, кражи, бродяжничество. Знание школьной программы у всех было недостаточным, запас общих сведений беден. Трое при том же рисунке поведения обнаруживали еще и невротические черты: истощаемость, повышенную утомляемость, слезливость. У одного из них были установлены дислексия и дисграфия. Психотических симптомов ни у одного ребенка не было обнаружено.

Методика. Первое психологическое обследование проводилось на 2—3-й день пребывания в больнице, до начала лечения. Затем каждому больному назначался мепробамат по 0,2 3 раза в день, двум больным — 0,2 4 раза. Никакое другое медикаментозное лечение в это время не проводилось. После 10 дней приема мепробамата психологическое обследование повторялось. Использовались три теста: буквенная таблица Бурдона, «10 слов» (два варианта) и таблицы Крепелина. С помощью таблиц Бурдона и Крепелина исследовался объем внимания и работоспособность как в условиях механической деятельности (вычеркивание букв), так и при некоторой интеллектуальной нагрузке (сложение цифр в пределах 20). Исследование внимания и работоспособности по таблице Бурдона включало также и влияние «сшибки» нервных процессов на продуктивность деятельности: через 5 минут работы инструкция менялась на противоположную. В качестве оценок использовалось количество просмотренных за 1 минуту букв.

Продолжительность работы по таблице Крепелина колебалась от 30 сек. до 1 минуты, в зависимости от степени автоматизации счетных навыков.

Методика «10 слов» позволяет оценить объем памяти и характер заучивания. Все слова прочитывались испытуемому 10 раз и каждый раз в протоколе фиксировалось количество воспроизведенных слов. Результаты психологического обследования приведены в таблице.

Изменения в выполнении тестов за 10 дней лечения

Тест	Число больных		
	с улучшением	с ухудшением	всего
Работоспособность (табл. Крепелина)	12	8	20
Внимание (табл. Бурдона)	18	2	20
Память (10 слов)	1	19	20

Как видно из таблицы, внимание у преобладающего числа больных улучшилось, память почти у всех ухудшилась, а по изменению работоспособности больные разделились на две группы (у 12 — лучше, у 8 — хуже).

Результаты исследования одного из больных приведены на рисунках, наглядно показывающих происшедшие сдвиги (рис. 1, 2). Исследование внимания по табл. Бурдона показало, что за время приема мепробамата у большинства больных улучшились как объем внимания, так и точность работы (уменьшилось количество допущенных ошибок и утомляемость больных к концу исследования была менее выражена). Однако на харак-

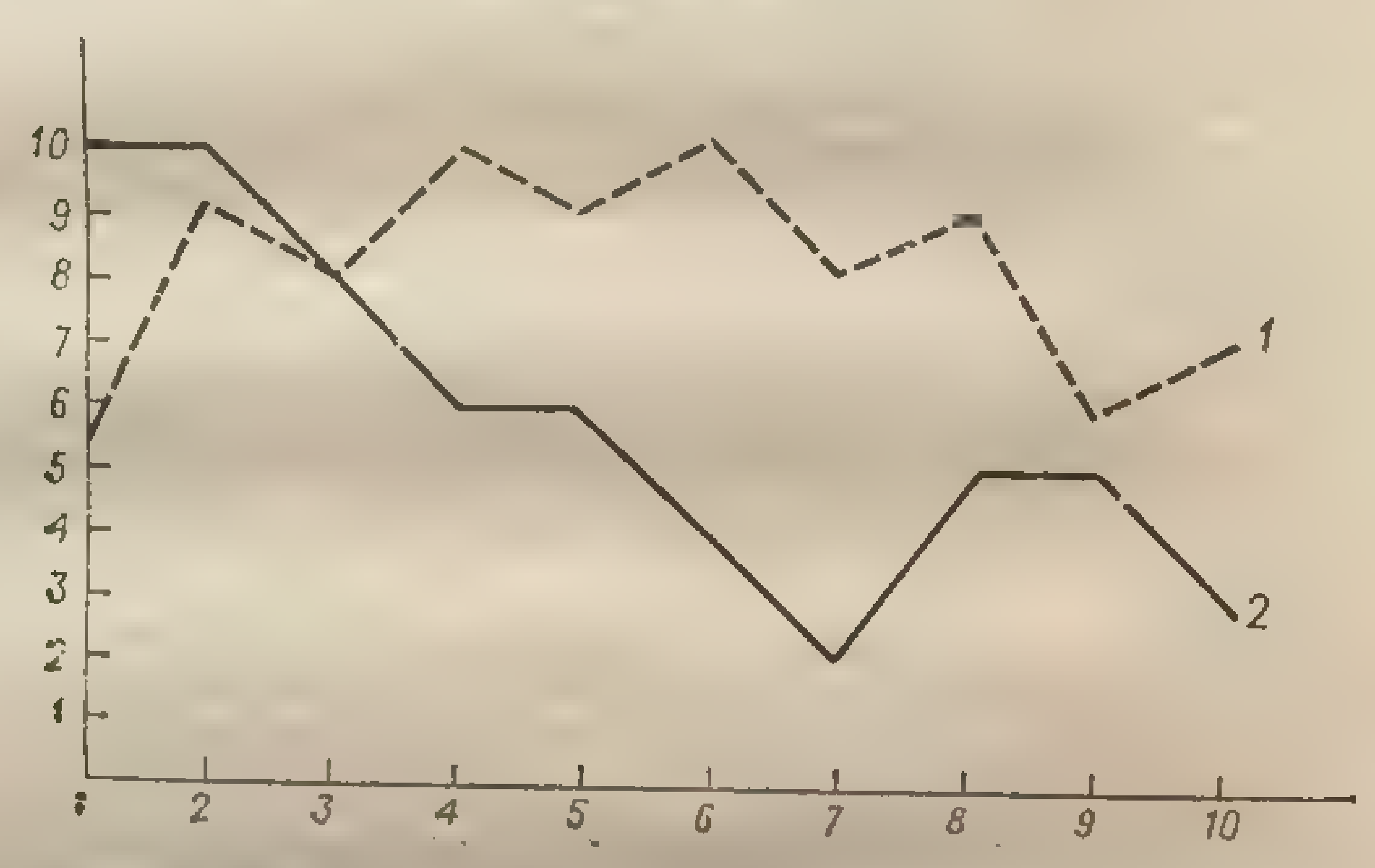


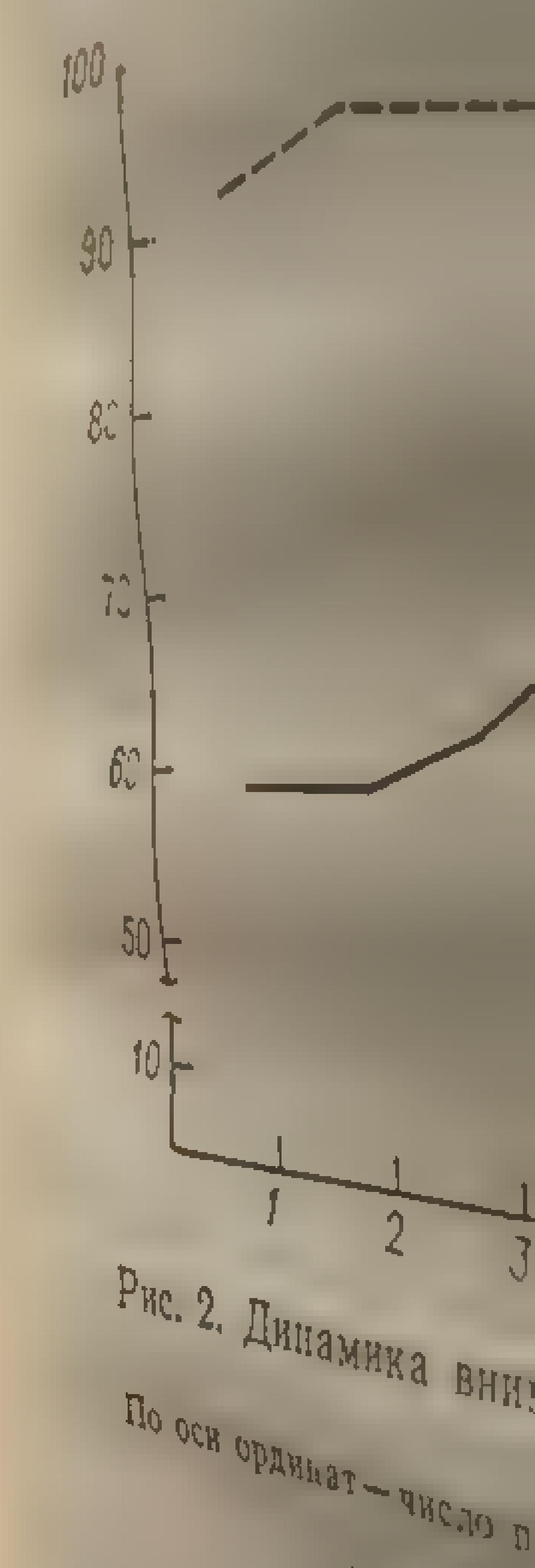
Рис. 1. Динамика запоминания 10 слов больным Р. (запоминание ухудшилось).

По вертикали — число воспроизведенных слов; по горизонтали — число опытов.

Кривые: *1* — I исследование до лечения, *2* — после лечения.

тер нейродинамических процессов прием мепробамата существенного влияния не оказал. Как во время первого эксперимента, так и во время второго смена инструкции на противоположную вызывала «сшибку» нервных процессов, что сопровождалось резким снижением продуктивности и точности.

Исследование памяти выявило почти у всех снижение объема заучиваемого материала, однако, в динамике процесса заучивания каких-либо существенных изменений не произошло. Часть исследуемых больных (интеллектуально более сохранных) осознавала, что во время второго обследования их результаты значительно хуже. Это вызывало у них состояние растерянности и смущения, стремление как-то оправдаться, и именно среди этих детей отмечалась довольно устойчивая тенденция к конфабуляции: очень часто включались слова из 1-й серии опыта или подбирались фонетически близкие слова.



Перед началом 2-й серии эксперимента мы просили ребят воспроизвести те слова, которые они запомнили по первому обследованию. Результаты составили от 6 до 8 слов, что следует считать нормой. Таким образом, на состоянии долговременной памяти прием мепробамата существенно не сказался.

По результатам выполнения табл. Крепелина больные разделились на две группы (у 12 — лучше, у 8 — хуже). Четкого соответствия изменения работоспособности за время приема мепробамата с динамикой памяти и внимания отметить не удалось. Ухудшение показателей отмечалось среди тех детей, у которых

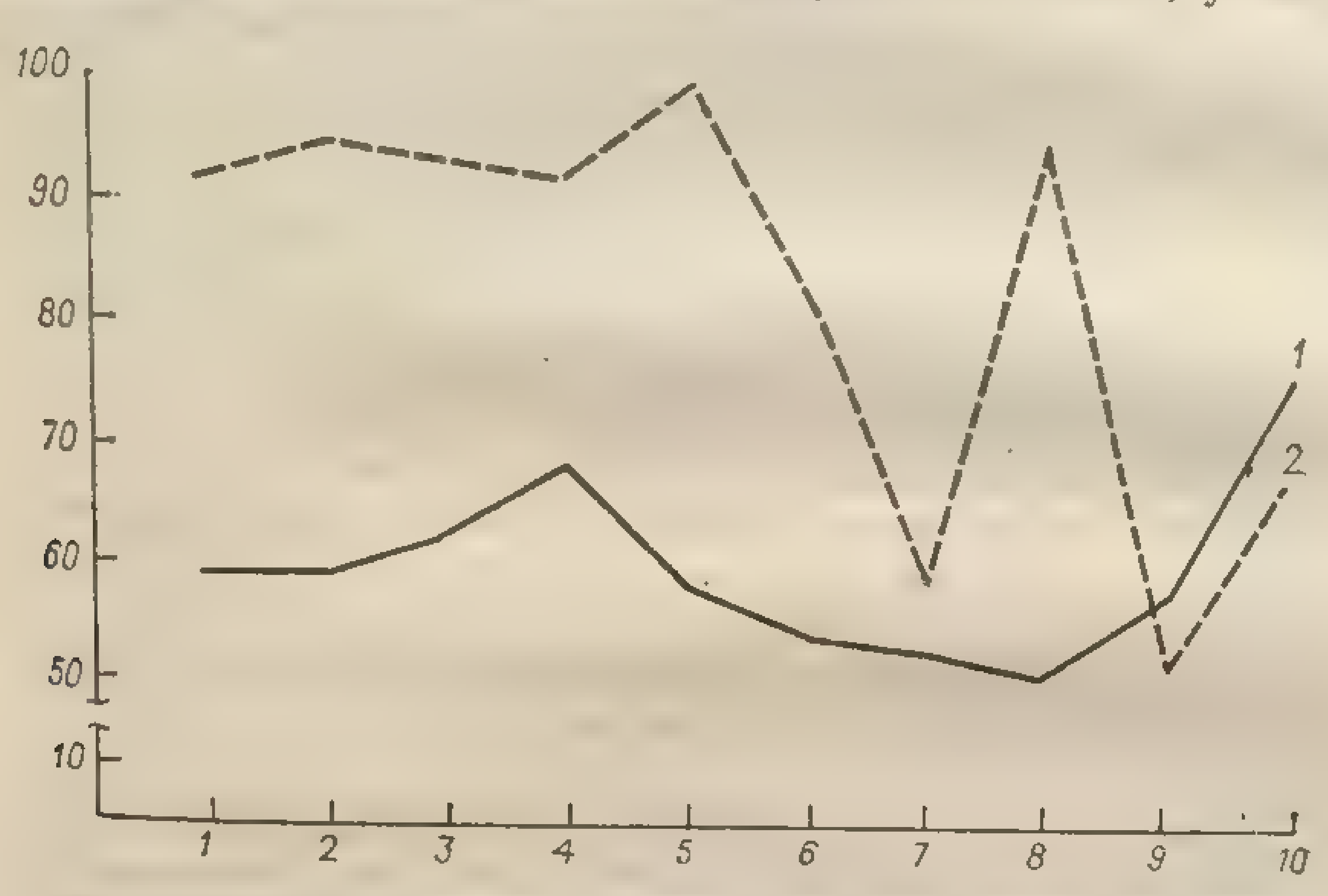


Рис. 2. Динамика внимания в процессе лечения больного Р. (внимание улучшилось).

По оси ординат — число просмотренных знаков за 1 мин.; по оси абсцисс — минуты.

Кривые: *1* — I обследование; *2* — после лечения.

степень автоматизации счетных навыков была недостаточной и такая несложная умственная операция, как сложение 2 чисел в пределах 20, для них являлась трудной задачей и до приема мепробамата, а при его отрицательном влиянии на оперативную память — еще утяжелялась. Именно этим влиянием на кратковременную память, вероятно, надо объяснить увеличение ошибок при счете вопреки тому, что внимание у этих детей улучшилось и психическое состояние в целом — также.

Улучшение поведения наблюдалось у 15 детей, однако, только у 6 оно было достаточно выраженным, и интенсифицировать лечение не было необходимым. Остальным пришлось заменить мепробамат более активными препаратами (меллерил, тазепам). Корреляция между влиянием мепробамата на поведение и его воздействием на психологические функции в этой группе больных не проявилась. Так, из 12 детей, показавших улучшение

работоспособности в эксперименте, только 3 стали усидчивее, их поведение в классе стало более упорядоченным. С другой стороны, трое детей, все психологические показатели которых ухудшились, стали менее возбудимы, расторможенность их уменьшилась.

В связи с приведенными наблюдениями можно сделать следующие выводы. Благотворно влияя на психомоторную расторможенность детей, корригируя их поведение, мепробамат неоднозначно влияет на отдельные психологические функции, важные для процесса обучения. Внимание в большинстве случаев улучшается, однако кратковременная память становится хуже. Работоспособность ухудшается у детей с малоавтоматизированными счетными навыками. При выборе лечения целесообразно проводить психологическое обследование детей и не назначать мепробамат в тех случаях, где исходные показатели памяти очень низки, а счетные операции недостаточно автоматизированы. Методики необходимых обследований достаточно просты и доступны для детей с умственной отсталостью в степени дебильности.

EFFECT OF MEPROBAMAT UPON SOME PSYCHOLOGICAL FUNCTIONS IN CHILDREN

M. G. Lilenko, L. I. Lychagina, I. N. Mikhalenko

Summary

Twenty boys with mental retardation of various severity were psychologically tested prior to and during treatment with meprobamat (600 mg a day). Prior to the treatment, exitability, irritability and poor attention concentration were noted in the patients. Meprobamat has lessened disinhibition and exitability and improved behavior and attention in the subjects. The short-term memory became worse. Due to this, meprobamat in general decreased working capability in children with low initial memory index and insufficiently automatized counting operations. In the rest of the children the working capability increased.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАЛЫХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ В КЛИНИКЕ НЕВРОЗОВ

В. А. Ташлыков

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

Широкое использование все возрастающего числа транквилизаторов в комплексном лечении больных неврозами ставит ряд вопросов их дифференцированного применения. При построении индивидуализированной терапии врач, несомненно, сможет избежать метода «проб и ошибок», если будет располагать тщательно проверенными данными об элективных возможностях различ-

ных психотропных средств, обоснованно прогнозируя характер терапевтического эффекта [1, 2]. Из практики известно, что их транквилизирующее воздействие, нормализуя эмоциональное состояние больного, позволяет врачу быстрее приступить к интенсивной патогенетической психотерапии, а седативный и миорелаксирующий эффекты содействуют гипнотерапии и аутогенной тренировке.

При лечении больных неврозами нельзя не учитывать и возникающего иногда у пациента психологического привыкания к транквилизаторам, а также возможности проявления побочных действий (сонливость, миорелаксация, атаксия), затрудняющих развитие необходимой ответственности и активное участие больного в реабилитационной системе психосоциотерапевтических воздействий.

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда, обладающие антитревожным, седативным и гипногенным эффектами, в настоящее время заняли ведущее место в психофармакотерапии неврозов. Некоторые авторы считают, что различие между всеми бензодиазепинами минимально [3]. Однако наряду с универсальным характером лечебного влияния транквилизаторов, они имеют и избирательный «тропизм» в отношении определенных невротических синдромов. Исследования выявили некоторые различия, существующие между отдельными производными этого класса веществ и представляющие интерес для клинической практики [1].

В настоящее время ведутся поиски новых транквилизаторов, в основном бензодиазепинового ряда, не только превосходящих по активности известные препараты, но и имеющих более высокую специфическую избирательность терапевтического эффекта.

В данной работе подвергнуты анализу результаты клинических исследований ряда новых отечественных и зарубежных транквилизаторов, проведенных в отделении неврозов и психотерапии Института им. В. М. Бехтерева.

В период клинических испытаний того или иного препарата он сравнивался с другими транквилизаторами, применяемыми в широкой практике. При этом использовалось прямое сравнительное изучение активности препарата и попеременное назначение транквилизаторов. В качестве основного метода оценки эффективности и особенностей действия изучаемых лекарств применяли клиническое наблюдение за динамикой состояния больных.

Для сравнительного исследования новых транквилизаторов было изучено 240 больных неврозами и пограничными состояниями в процессе лечения: феназепамом — 25, сибазоном — 50, нозепамом — 15, грандаксином — 20, клобазаном — 20, деметрином — 30, лексотаном — 30, далмадормом — 30 и рогипнолом — 20 человек.

Больные в нозологическом отношении были представлены преимущественно неврозами (в форме неврастении — 65, истерии — 98, невроза навязчивых состояний — 23 чел.), а также психопатиями — 24 и остаточными явлениями органического поражения ЦНС с психогенной декомпенсацией — 20 чел. У большинства из них ведущими в клинической картине являлись тревожно-фобические нарушения — 136, астено-ипохондрические расстройства — 54 и агрипнический синдром — 50.

Феназепам, сибазон и нозепам — это новые отечественные транквилизаторы бензодиазепинового ряда. Результаты клинического изучения феназепама (при суточной дозе 2—5 мг) показывают, что общая направленность его психотропного действия соответствует седуксену, однако антитревожный и гипногенный эффекты, по нашим наблюдениям, выражены сильнее, чем у седуксена. Анксиолитическая активность феназепама проявлялась при приеме сравнительно небольших, не вызывающих седативного эффекта доз (2—4 мг в сутки). При дозах свыше 5 мг в сутки нередко обнаруживались побочные явления, связанные с гипно-седативным и миорелаксантным действием препарата: вялость, сонливость в дневные часы, мышечная слабость. Установление оптимальной дозы приводило к устранению нежелательных явлений. Наиболее эффективным феназепам оказался при лечении неврастении с явлениями повышенной раздражительности и нарушения сна. В сравнении с другими транквилизаторами он оказался полезнее при психопатиях с аффективной неустойчивостью.

Клиническое исследование синтезированного в нашей стране транквилизатора сибазона (15—25 мг в сутки) показало, что он достаточно эффективно снижает эмоциональную напряженность, тревогу и страх, а также улучшает сон. В сравнении же с седуксеном данный препарат обладает менее выраженным транквилизирующим действием, но проявляет более заметный седативный и гипногенный эффект. Что касается последних свойств сибазона, то, в отличие от феназепама, они не сопровождались выраженной миорелаксацией и сомноленцией. Следует подчеркнуть положительное влияние препарата на вегетативные дисфункции, особенно пароксизмального типа.

Особенности психотропного действия нозепама (30—40 мг в сутки) оказались сходными по терапевтическому эффекту с тазепамом. Однако при увеличении суточной дозы свыше 40 мг в ряде случаев появлялись сонливость и мышечная слабость. При обычной дозировке побочных эффектов не возникало, а седативное влияние на фоне транквилизирующих свойств нозепама было выражено незначительно. При проведении групповой психотерапии проявление умеренно выраженных психотропных свойств является преимуществом этого препарата перед такими активными транквилизаторами, как феназепам и сибазон.

Среди изученных препаратов привлекают внимание два новых зарубежных транквилизатора — клобазан и грандаксин, выявивших вегетотропный эффект. Клобазан (при суточной дозе 30 мг) способствовал снижению аффективной насыщенности тревожно-фобических переживаний больных неврозами, заметно редуцируя вегетативные нарушения. У лиц с остаточными явлениями органического поражения ЦНС в начале курса лечения отмечались такие побочные явления, как мышечная слабость, головокружение и вялость. Грандаксин оказался мягким транквилизатором с умеренно выраженным анксиолитическим и седативным влиянием. Препарат улучшал вегетативную регуляцию, но был малоэффективен в сравнении с седуксеном при пароксизмальных вегетативных нарушениях. Достаточно эффективным грандаксин оказался при лечении неврастении с явлениями астении и вегетативной дисфункции.

Особый интерес представил анализ результатов клинического испытания двух транквилизаторов — деметрина и лексотана. По мнению ряда зарубежных авторов, деметрин, обладая выраженным транквилизирующим действием, имеет в то же время слабо выраженный седативный эффект, что позволяет отнести его к дневным транквилизаторам [4].

Результаты клинического изучения деметрина (при суточной дозе 10—30 мг) показали, что особенности его психотропного действия идентичны седуксену. При небольших дозах (10—15 мг) препарат оказывал транквилизирующее и вегетотропное действие, а при увеличении дозировок — гипногенное влияние, особенно эффективно при пресомнических расстройствах.

При сравнительном исследовании терапевтических возможностей лексотана (8—12 мг в сутки) отмечено, что он обладает выраженным анксиолитическим и антифобическим влиянием, превосходящим в этом отношении седуксен и элениум. Несмотря на высокую психотропную активность, побочных явлений при его применении в наших наблюдениях выявлено не было. Следует отметить, что препарат типа лексотана может быть полезным по сравнению с другими транквилизаторами при проведении интенсивной индивидуальной и групповой психотерапии, так как его транквилизирующее действие сопровождается уменьшением чувства скованности и ростом спонтанности, а отсутствие заметного седативного эффекта не «прикрывает» эмоциональной проблематики больного неврозом, что позволяет в процессе психотерапии выявлять невротические конфликты и конструктивно их перерабатывать.

В последнее время в терапии расстройств сна все настоятельнее возникает потребность в замене производных барбитуровой кислоты другими, более безопасными медикаментами. Поиск новых гипногенных средств ведется в направлении создания препаратов, относящихся к производным бензодиазепина. В этой связи представляет интерес анализ результатов клинического

изучения двух новых зарубежных средств — производных бензодиазепина: флуразепама (далмадорм) и флунитразепама (рогипнол).

Особенности психотропного действия данных препаратов были изучены на 50 больных неврозами и пограничными состояниями, у которых нарушения сна выступали как один из основных синдромов, определяющих декомпенсацию больного. Изучение проводилось по следующим основным параметрам: длительность засыпания, длительность и глубина сна, особенности состояния после пробуждения.

Далмадорм (при дозе 15—30 мг) выявил значительную гипнотическую активность. В результате его действия уменьшилось время засыпания и увеличивалась общая продолжительность сна. В сравнении с эуноктином и рогипнолом прием этого препарата реже сопровождался явлениями астении после сна и остаточной дневной сонливостью. Наиболее эффективным далмадорм оказался при интрасомнической форме агрипнического синдрома.

Флунитразепам, синтезированный лабораторией Roche под названием «рогипнол», обладает выраженным сомнолентным эффектом. Терапевтическая эффективность препарата была особенно высокой при нарушениях типа неглубокого и укороченного сна. При сопоставлении гипногенных свойств регипнола и эуноктина оказалось, что эуноктин наиболее эффективен при нарушениях засыпания, а рогипнол способствует удлинению продолжительности сна.

В целом проведенные исследования терапевтической эффективности ряда новых отечественных и зарубежных транквилизаторов свидетельствуют о расширении поиска более активных и элективных по терапевтическим возможностям препаратов, позволяющих дифференцированно применять их в зависимости от клинического состояния пациента и используемых в системе комплексного лечения больных неврозами психотерапевтических методов.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Александровский Ю. А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация. М., 1976. — [2] Темков И., Киров К. Клиническая психофармакология. София — Москва, 1971. — [3] Losagna L. Amer. J. Psychiat., 1977, 6, *656*. — [4] Sahwartländer D., Weisser H., Schleicher E., Ougyert D. Demetrin in Feldversuch. therapiewoche, 1976, 10, *1572*.

DIFFERENTIATED APPLICATION OF MINOR TRANQUILIZERS IN TREATMENT OF NEUROSES

V. A. Tashlykov

Summary

A comparative study of therapeutic efficacy of a number of new tranquilizers, namely, phenazepam, diazepam, oxazepam, grandaxine, clobasan, demetrin, lexotan, dalmadorm, and rohypnol was performed in 240 neurotic and

borderline patients. The analysis of the activity of the studied drugs and of the electivity of their therapeutic effect has demonstrated the potentialities of differentiated application of tranquilizers depending not just on the peculiarities of the patients' clinical state, but also on the forms of therapeutic influence.

О НЕКОТОРЫХ ОСОБЕННОСТЯХ ДИНАМИКИ НЕВРОТИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

Н. Г. Шатрова

Психофармакологический Центр Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР и Отдел организации клинического изучения лекарственных средств Центрального научно-исследовательского института судебной психиатрии им. В. П. Сербского

Временной аспект клинического действия транквилизаторов, т. е. скорость наступления и устойчивость терапевтического эффекта в процессе лечения [1], до настоящего времени остается недостаточно изученным, несмотря на чрезвычайно большое число психофармакологических исследований данной группы препаратов. В отдельных сообщениях, имеющихся по этому вопросу, указывается в основном на отсутствие латентного периода противотревожного действия психотропных средств и проявление терапевтического влияния на тревогу и страх в первые же дни применения препаратов с транквилизирующим эффектом [2—4]. В некоторых работах отмечается истощение активности транквилизаторов при терапии, длящейся больше 1—2 недель [5, 6].

Задачей настоящей работы явилось исследование динамики психопатологической симптоматики в процессе терапии различными транквилизаторами с тем, чтобы выявить ряд общих закономерностей действия препаратов данной группы, а также некоторые критерии их применения в практике.

В работе изучалась динамика невротической симптоматики под влиянием терапии 6 бензодиазепиновыми транквилизаторами: диазепамом, оксазепамом, феназепамом, бромазепамом, лоразепамом, клоразепатом. Исследование проводилось по унифицированной методике изучения психотропных средств, изложенной в статье Н. Г. Шатровой, Г. М. Руденко «О сравнительной психотропной активности бензодиазепинов», публикуемой в данном сборнике. Использованы те же синдромальные группы больных. Каждая синдромальная группа (астеническая, ипохондрическая, обсессивная и депрессивная; более подробное описание их приводится в указанной выше статье) включает по 90 наблюдений, составленных из 6 равных стандартизованных подгрупп в соответствии с числом изучаемых препаратов, т. е.

каждым из транквилизаторов лечилось по 15 больных. Общее количество наблюдений — 360.

Для выявления спектров терапевтического действия изученных транквилизаторов в каждой синдромальной подгруппе анализировалась динамика 7 невротических признаков-симптомов (раздражительность, пониженное настроение, тревога, навязчивости, сенесто-ипохондрические нарушения, повышенная утомляемость, недостаточный сон) и 1 признак, отражающий специфическое побочное действие транквилизаторов — атаксия.

Курс лечения во всех случаях продолжался не менее 30 дней. Регистрация перечисленных признаков проводилась в баллах в соответствии со Шкалой выраженности симптоматики [7] перед началом, на 3-й, 8-й, 15-й, 22-й, 30-й дни терапии.

При анализе полученных данных прежде всего обращает на себя внимание быстрота наступления терапевтического действия транквилизаторов практически во всех случаях. При применении любого препарата эффект терапии обнаруживается в первые 3 дня лечения, обычно в первый же ее день, часто достигая при этом наибольшей выраженности. В тех случаях, когда терапия в эти сроки при оптимальных дозах препарата оказывалась безуспешной, достичь положительных результатов в дальнейшем, как правило, не удавалось, несмотря на повышение дозировок, что обычно приводило лишь к усилению побочных эффектов и некоторому улучшению сна.

Далее обнаруживается неравномерность редукции симптоматики на протяжении курса лечения. Так, вслед за быстрым и значительным начальным терапевтическим улучшением отмечается замедление редукции симптоматики и даже ее частичный возврат (регрессия терапевтического эффекта) с последующей стабилизацией состояния, которое практически не меняется до конца курса лечения. Причем повышение доз выше средних, как правило, не только не приводило к дальнейшему улучшению состояния больного, но и не могло предотвратить регрессию терапевтического эффекта. С другой стороны, подтверждением того, что максимальный эффект наступает на средних дозах транквилизаторов, является то, что при снижении высоких доз до средних состояние больных не ухудшалось.

Обнаруживается также, что ослабление терапевтической эффективности препаратов в начале курса лечения находится в тесной зависимости от мощности транквилизатора и степени тяжести и терапевтической резистентности психопатологического состояния. Иными словами, чем большую терапевтическую активность имеет препарат и чем менее тяжелым является состояние больного, тем более высокими оказываются не только итоговые результаты терапии, но и наблюдается более значительное начальное улучшение, а также позднее развивается и не достигает большой выраженности регрессия терапевтического эффекта.

Так, при сравнении действия транквилизаторов от более к менее мощным наблюдается постепенное ослабление начального улучшения, усиление регрессии терапевтического эффекта и приближение степени выраженности симптомов к исходному уровню, т. е. отчетливо выступают различия в характере и степени редукции симптоматики под влиянием сравниваемых препаратов.

Причем здесь также отчетливо прослеживается закономерность, отмеченная в статье «О сравнительной психотропной активности бензодиазепинов». Более значительные различия в действии препаратов со сравнительно низкой активностью (оксазепам, диазепам, клоразепат) выявляются в группах больных с ипохондрическим и обсессивным синдромами, т. е. при психопатологических состояниях, занимающих в данном клиническом материале промежуточное положение по степени терапевтической резистентности. В то же время транквилизаторы более мощные (феназепам, бромазепам, лоразепам) в указанных группах оказываются сходными по эффективности и особенностям терапевтического влияния на невротическую симптоматику во временном аспекте. Что же касается группы больных депрессией, которая представляет собой наиболее устойчивые состояния к воздействию транквилизаторов, то здесь различия между феназепамом, бромазепамом и лоразепамом становятся более отчетливыми, а оксазепам, диазепам и клоразепат оказываются приблизительно одинаково малоэффективными.

В некоторых случаях при одинаковых конечных результатах терапии наблюдаются различия в динамике симптоматики на протяжении курса лечения, что позволяет проводить более тонкую дифференцировку психотропной активности препаратов. Так, несмотря на то, что при лечении депрессивных состояний клоразепатом и диазепамом наблюдаются практически равные итоги, у клоразепата начальный эффект выше и держится дольше. Это дает возможность считать клоразепат более мощным транквилизатором и предполагать, что при менее резистентной патологии эффективнее окажется клоразепат, и это подтверждается при сравнении указанных препаратов в группах больных с обсессивной и ипохондрической симптоматикой.

С другой стороны, в спектрах действия тех же препаратов в группе больных с ипохондрическим состоянием наблюдается равная выраженность начального улучшения, однако дальнейшая динамика отчетливо указывает на преимущество клоразепата перед диазепамом.

Что же касается группы больных с астенией, то здесь при применении любого препарата наблюдаются не только одинаковый итог терапии, но и идентичная динамика состояния больных на протяжении всего курса лечения. Это свидетельствует о том, что в случае наиболее легкой патологии, которую способен купировать любой транквилизатор, независимо от его психотропной

активности, невозможно сравнивать препараты и судить об их индивидуальных особенностях.

Что касается терапевтической динамики отдельных невротических симптомов, то независимо от применяемого транквилизатора и от типологии синдрома степень начального улучшения и редукция на протяжении всего курса лечения имели один и тот же порядок (сон — тревога — раздражительность — повышенная утомляемость — сенесто-ипохондрические расстройства — пониженное настроение — навязчивости). При этом, если препарат в том или ином случае оказывался эффективным, то все симптомы редуцировались почти одинаково хорошо и наоборот, при низкой эффективности транквилизатора его терапевтическое действие на всю симптоматику оказывалось приблизительно в равной степени безрезультатным. Так, при тяжелых депрессивных состояниях большинство транквилизаторов не оказывают влияния даже на расстройства сна, несмотря на увеличение доз.

Заслуживают внимания некоторые особенности действия нового отечественного транквилизатора феназепама. При применении этого транквилизатора не наступает остановки редукции симптоматики после 3-го дня терапии, а, наоборот, прослеживается дальнейшее усиление эффекта препарата до 15-го дня лечения. Это, по-видимому, можно объяснить тем, что с увеличением мощности транквилизатор способен приобретать новые качества. Отличительными особенностями терапевтической динамики обладает симптом «повышенная утомляемость». Конечные результаты лечения указанного симптома находятся также в прямой зависимости от силы действия препарата, однако его регресс в отличие от другой симптоматики идет плавно, непрерывно. Указанная особенность, по-видимому, связана с наслоением седативного побочного действия препаратов на исходные астенические расстройства, что в начале лечения тормозит терапевтическую редукцию повышенной утомляемости, хотя в дальнейшем, по мере быстрого и неуклонного убывания побочного эффекта, редукция данного симптома происходит по своим собственным закономерностям.

Для изучения побочного действия транквилизаторов был выбран симптом атаксии, который отражает миорелаксантное влияние препаратов и весьма демонстративен в клинических условиях. Как уже указывалось в статье «О сравнительной психотропной активности бензодиазепинов» при отсутствии полного параллелизма между основным и побочным действием транквилизаторов все-таки прослеживается отчетливая тенденция к этому. Атаксия наиболее выражена и держится дольше у феназепама и лоразепама. Бромазепам, занимая второе место по противотревожной активности, обладает малой выраженностью миорелаксантного действия, превосходя в этом отношении лишь оксазепам и клоразепат.

Атаксия, обнаруживая максимальную выраженность на 3-й день терапии, резко уменьшается в течение последующих 5 дней, практически исчезая к середине курса лечения и опережая редукцию седативного эффекта. Эти данные коррелируют с результатами экспериментальных исследований особенностей толерантности к побочным видам действия транквилизаторов [8].

При анализе выраженности атаксии в различных группах больных выявляется, что в «астенической» группе она минимальная, а в «депрессивной» и «ипохондрической» достигает большей величины. Это, по-видимому, объясняется тем, что в «астенической» группе применялись малые дозы препаратов, в «депрессивной» — наоборот, делались попытки значительного наращивания дозировок, а у больных «ипохондрической» группы в психопатологическом статусе наблюдалась склонность к демонстративности.

Таким образом, анализ особенностей динамики невротической симптоматики под влиянием лечения различными бензодиазепиновыми транквилизаторами позволяет сделать следующие выводы:

1. Максимальный эффект терапии транквилизаторами обнаруживается в первые 3 дня применения препарата.

2. Начальный терапевтический эффект при продолжении лечения, как правило, уменьшается, стабилизируясь к 8-му—15-му дню терапии.

3. Максимальный терапевтический эффект обычно оказывают малые (в случае легкой патологии) и средние дозы транквилизаторов. Поэтому следует считать нецелесообразным стремление добиться усиления лечебного действия препарата значительным увеличением доз. В случае неэффективности средних доз рекомендуется смена транквилизатора на более мощный.

4. В клинической практике не следует продолжать терапию тем или другим транквилизатором дольше 8 дней при отсутствии эффекта. В данном случае рекомендуется заменить транквилизатор более мощным.

5. При проведении клинического изучения транквилизаторов об их эффективности следует судить по результатам, полученным не ранее, чем к 20-му—25-му дню терапии.

6. Побочное действие транквилизаторов, как и терапевтическое, достигает наибольшей выраженности в первые 3 дня терапии, в дальнейшем обнаруживая склонность к ослаблению. Однако терапевтический эффект регрессирует незначительно с последующей стабилизацией, побочное же действие уменьшается до полного исчезновения в течение 1—2 недель лечения.

7. При возрастании анксиолитической активности транквилизатор способен приобретать некоторые новые особенности психотропного действия.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Bente D., Bradley P. B. Neuro-Psychopharmacology, Amsterdam, London, N. Y., 1965, 4, *431*. — [2] Березин Ф. Б. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1968, *331*. — [3] Жариков Н. М. и др. Матер. симпоз. «Результаты клинического изучения лекарственного препарата эглонил». М., 1975, *40*. — [4] Rickels K., Bowning R. W. Amer J. Psychiat., 1974, 131, 4, *442*. — [5] Радмайер Э. Цит. по Боттеру. В сб. докладов симпозиума на тему: Новые препараты, применяемые в психиатрической практике. М., 1977, *59*. — [6] Silverstone S. T. Psychopharmacol. Bull., 1974, 10, 2, *10* — [7] Жариков Н. М. и др. Методические указания по клиническому изучению новых психотропных лекарственных средств. М., 1976. — [8] Джагацпанян И. А. и др. Ж. фармакология и токсикология, 1972, 35, *421*.

ON SOME PECULIARITIES IN DYNAMICS OF NEUROTIC SYMPTOMATOLOGY UNDER THE INFLUENCE OF BENZODIAZEPINE TRANQUILIZERS

N. G. Shatrova

Summary

The dynamics of neurotic symptomatology treated with six tranquilizers was studied. Each drug was tested in four groups of patients (15 patients each), namely in asthenic, hypohondriacal, obsessive, and depressive groups. Peculiarities of the therapeutic effect of the tranquilizers on various treatment stages are presented. The maximal effect was achieved during three days. The effect stabilization decrease was noted on the 8th — 15th day. Practical recommendations regarding treatment with tranquilizers are offered.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ В ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ РАБОТЕ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА

Е. И. Барштейн, Д. З. Жарницкая

Психоневрологический диспансер Выборгского района, Ленинград

Многочисленные данные свидетельствуют о все более широком применении транквилизаторов («малых транквилизаторов») в развитых странах. Наиболее часто используются препараты бензодиазепиновой группы. Как известно, спектр показаний к применению транквилизаторов чрезвычайно широк: они с успехом назначаются при неврозах и неврозоподобных состояниях различного генеза, практически при всех пограничных состояниях, при неглубоких депрессиях, а также при психотических состояниях — обычно в комбинации с нейролептиками и антидепрессантами.

Наличие разветвленной диспансерной сети в стране дает возможность широкого, рационального и контролированного использования транквилизаторов. Дополнительные возможности открываются при лечении транквилизаторами в дневных стационарах, получающих все более широкое признание.

Основной задачей дневного стационара, наряду с лечением больных, является предотвращение обострения психического состояния, которое потребовало бы госпитализации в психиатрическую больницу. В задачу дневного стационара входит также реадаптация больных в условиях благотворного влияния привычной социальной среды [1] после выписки из больницы или при непосредственном переводе из нее. Поэтому транквилизаторы применялись как у больных с обострением психоза, так и после выписки из больницы.

За пять лет работы дневного стационара Выборгского психоневрологического диспансера г. Ленинграда из 4500 больных, лечившихся на протяжении 1973—1978 гг., транквилизаторы получали 1400 человек, из них в чистом виде — 200 больных, остальные — в сочетании с другими психотропными средствами. В число использовавшихся транквилизаторов — производных бензодиазепина — входили диазепам (седуксен), хлордиазепоксид (элениум), оксазепам (тазепам), медазепам (рудотель), празепам (диметрин), клобазам, а также оригинальный отечественный препарат — феназепам. Значительное внимание уделялось лечению транквилизаторами психотических состояний, поскольку основным контингентом дневного стационара являются больные психозами, а не неврозами. Обычно транквилизаторы назначались тем больным, у которых в клинической картине тревога занимала ведущее или значительное место. Мы применяли транквилизаторы при продромальных стадиях психических заболеваний, неустойчивых ремиссиях, в самом начале обострения психотических состояний, протекающих с тревогой, при подострых психотических состояниях, при наличии постпроцессуального дефекта, а также при разнообразных невротических и неврозоподобных состояниях. При выраженных психотических состояниях транквилизаторы (кроме феназепама) назначались только в сочетании с нейролептиками и антидепрессантами. Около 70% всех лечившихся транквилизаторами составили больные с психотическими состояниями.

Наиболее широко применялся седуксен (диазепам), который назначался как внутрь, так и парентерально. Внутривенные инъекции седуксена в остром периоде заболевания применялись для смягчения аффективного фона, снятия или устранения тревоги, ажитации, эмоционального напряжения. Это лечебное действие препарата позволяло избегать госпитализации в психиатрическую больницу и давало возможность оставлять на лечении в дневном стационаре больных с выраженными тревожно-депрессивными и тревожно-бредовыми состояниями.

При тревожно-депрессивных состояниях (психотических и невротических) седуксен внутривенно назначался 210 больным (соответственно 190 и 20). Он использовался для смягчения аффективной симптоматики на первых этапах лечения антидепрессантами, в период наращивания их дозы, пока собственно тимоаналептическое действие антидепрессантов не успевало еще проявиться. Такая лечебная тактика в условиях дневного стационара предотвращала риск суицида. При невротических депрессиях присоединения антидепрессантов обычно не требовалось, дело ограничивалось наращиванием суточной дозы транквилизаторов, иногда присоединялись небольшие дозы нейролептиков противотревожного действия (хлорпротиксен, тизерцин, меллерил). Лечение «психотических» депрессий как эндогенных, так связанных с органическим поражением мозга одними транквилизаторами (кроме феназепама) было неэффективным.

Длительное лечение с применением ежедневных инъекций седуксена в ряде случаев давало значительное временное улучшение и обеспечивало при неглубоких депрессиях с тревогой хорошее самочувствие в течение дня, иногда и дольше, но после отмены инъекций самочувствие у этих больных вскоре возвращалось к исходному уровню. Соблазн принести облегчение, снимая тревогу и улучшая настроение при помощи вливаний седуксена, действительно велик, но все же следует помнить, что нет возможности делать эти инъекции бесконечно, и необходимо позаботиться о переводе больного на более приемлемый в долгосрочном плане метод лечения.

При тревожно-бредовых и тревожно-параноидных состояниях (обычно в рамках эндогенных заболеваний) седуксен в инъекциях на фоне наращивания доз нейролептиков был применен у 98 больных. Он оказался наиболее эффективным там, где бредовые идеи имели образный, чувственный характер. Но и при систематизированном, а иногда и аутистическом по фабуле бреде инъекции седуксена снимали или уменьшали аффективную напряженность, негативизм, увеличивали доступность больных контакту. Эффект транквилизаторов в целом был тем значительнее, чем большим был удельный вес тревоги в структуре психотического состояния. Нами назначались как разовые, так и курсовые инъекции седуксена (до 10 и более инъекций). Вводилось обычно от 2,0 до 6,0 р-ра седуксена (чаще 4,0), т. е. 10—30 мг препарата, гораздо реже использовались внутримышечные инъекции 10—20 мг седуксена. Кроме непосредственного лечения, седуксен использовался и как диагностический лекарственный тест [2]: характер изменений психического состояния после внутривенного введения седуксена (степень уменьшения или снятия тревоги, внутреннего напряжения, беспокойства, степень улучшения настроения после инъекций) позволял точнее квалифицировать психопатологический синдром и корригировать дальнейшее лечение.

В отдельных случаях седуксен парентерально использовался нами для купирования острых экстрапирамидных расстройств, возникающих в ходе лечения нейролептиками.

Что касается таблеток седуксена, то, наряду с общеизвестными показаниями для их применения, они назначались часто на выходе из психотического состояния, незадолго перед выпиской из дневного стационара при необходимости снизить дозу основного лекарственного средства или полностью его отменить (например, при периодических формах психозов, часто не требующих поддерживающей терапии). Присоединение седуксена таким больным снимало некоторое напряжение и беспокойство, связанное с выпиской, облегчало контакт в семье и на работе.

Доза седуксена назначалась при приеме внутрь в зависимости от состояния больных и от характера основной терапии. При комбинированном с нейролептиками и антидепрессантами лечении иногда было достаточно 5—10 мг; в случаях, когда лечение проводилось только транквилизаторами, требовались дозы до 20—30 мг седуксена в сутки.

Несколько уступал по силе транквилизирующего действия и был вторым по частоте применения (125 больных) элениум (хлордиазепоксид).

Нами проводилось также клиническое испытание нового транквилизатора — деметрина (празепам) у 25 больных. Препарат назначался в таблетках по 10 мг в дозе 30—40 мг/сутки, в отдельных случаях до 80 мг. Практически не вызывая в этих дозах побочного действия, деметрин оказался эффективным при лечении невротических депрессий, навязчивых состояний (особенно при фобиях). Он превосходил по эффективности элениум и по крайней мере не уступал седуксену, что подтверждалось при замене одного из указанных препаратов на другой в ходе лечения. Переносимость деметрина была лучшей, чем седуксена и элениума, особенно у пожилых больных. В наших наблюдениях ни у одного больного этот препарат не вызывал слабости, адинамии, вялости.

Новый препарат клобазам применяли у 22 больных с ипохондрически-сенестопатическим синдромом, характеризовавшимся выраженной тревогой и значительными вегетативными расстройствами. Суточные дозы клобазама составляли 20—40 мг. Положительное терапевтическое действие было отмечено только у 3 больных, у всех же остальных препарат был неэффективен, в том числе у многих из больных, успешно лечившихся деметрином, элениумом, седуксеном. Клобазам вызывал в ряде случаев головные боли, головокружение.

Препараты тазепам (оксазепам) и рудотель (медазепам) широко применялись как «дневные» транквилизаторы, они, оказывая успокаивающее действие, не вызывали сонливости, вялости, физической слабости. По силе своего противотревожного действия они значительно уступали седуксену. Часто применялись

комбинации транквилизаторов: например, седуксен, в отдельных случаях вызывавший некоторую физическую слабость, сонливость — назначался на ночь. а утром и днем — транквилизаторы дневного типа (тазепам или рудотель). Тазепам применялся в суточных дозах 30—40, в отдельных случаях до 80 мг без каких-либо побочных эффектов.

Особого внимания заслуживает новый отечественный препарат феназепам, который был назначен 19 больным. Положительный терапевтический эффект (значительное улучшение или полная редукция симптоматики) был отмечен у всех лечившихся феназепамом.

Наши наблюдения подтверждают первые появившиеся сообщения о высокой эффективности его при невротических состояниях [3] и состояниях тревоги в структуре различных психотических синдромов [4]. По силе противотревожного действия феназепам значительно превосходит другие транквилизаторы, в том числе седуксен. Это единственный транквилизатор, который в ряде случаев без комбинации с нейролептиками был эффективен при лечении психотических состояний. Полный терапевтический эффект феназепама отмечался при лечении тревожно-депрессивных состояний в тех случаях, где тревога была ведущим компонентом психопатологического синдрома. В других случаях после устранения тревоги феназепамом все же приходилось назначать антидепрессанты. Отчетливый и быстрый эффект феназепама наблюдался у больного с тревожно-ипохондрическим синдромом в рамках атипичной циркулярной депрессии, причем состояние больного характеризовалось большим аффективным накалом переживаний, элементами ажитации и деперсонализационными расстройствами. У двух больных феназепам был эффективен при лечении тревожно-бредового синдрома. Мы наблюдали хороший эффект феназепама при фобиях, при наличии деперсонализационных расстройств в психопатологической картине при прогредиентной шизофрении. Действие феназепама наступало быстро, обычно на первый-второй день лечения, достаточной была суточная доза 3—4—5 мг феназепама, при попытках увеличивать дозу терапевтический эффект не становился более ощутимым, но усиливались побочные явления: сонливость, слабость, адинамия, иногда субъективное чувство, напоминающее легкое опьянение. Существенно, что почти во всех случаях для лечения отбирались те больные, которые безуспешно и длительно лечились многими психотропными средствами, поэтому высокий терапевтический эффект феназепама был убедительным.

Из всего сказанного следует, что спектр применения транквилизаторов зависит от анксиолитических свойств препаратов, он тем эффективнее, чем эти свойства выраженнее. Обладающий наибольшим противотревожным действием феназепам оказался поэтому эффективным при лечении не только пограничных, но и

психотических состояний. Непродолжительное улучшение достигалось иногда при помощи внутривенного введения седуксена. Остальные же транквилизаторы были эффективны только при расстройствах невротического уровня. Показания к применению транквилизаторов определяются не сколько клиническими нюансами и отдельными особенностями психопатологической картины, сколько удельным весом тревоги в структуре синдрома, причем степень выраженности тревоги имеет решающее значение, так как она обусловливает возникновение ряда симптомов. Транквилизаторы в сочетании с другими психотропными средствами могут быть показаны для раннего купирования острых психотических состояний.

Таким образом, транквилизаторы представляют важное и перспективное звено в лечебной и реабилитационно-реадаптационной работе дневного стационара. Широкое применение транквилизаторов способствует эффективному лечению и удерживанию больных в условиях дневного стационара, помогая ему тем самым осуществлять важную роль промежуточного звена в последовательной системе реабилитации психически больных.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Воловик В. М. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1977, 11, *1721*. — [2] Точилов В. А. В кн.: Современные медикаментозные методы терапии нервных и психических заболеваний. Л., 1977, *50*.—[3] Дубнинская Э. Б., Басов А. М. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1978, 9, *1382*. —[4] Нуллер Ю. Л., Точилов В. А. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1978, 6, *17*.

THE ROLE OF TRANQUILIZERS IN THERAPEUTIC REHABILITATIVE WORK OF A DAY-HOSPITAL

E. I. Barshtein, D. Z. Zharnitskaya

Summary

The results of treating 1400 patients with tranquilizers during a 5-year period in the day-hospital of an out-patient clinic are analysed. Phenazepam and intravenously injected diazepam were succesfully used for arresting psychotic fits on anxiety background. Such a therapy was most effective in the very onset of the fit. Other tranquilizers, such as oxazepam, chlordiazepoxid, medazepam, and dimetrine were used to treat neuroses and to stabilize remission in mental patients.

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ В КОМПЛЕКСЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НЕВРОЗОВ

Н. А. Медовникова

Ленинградский Государственный ордена Ленина институт усовершенствования врачей им. С. М. Кирова

В связи с успешным и широким применением психотерапии в настоящее время подвергается сомнению целесообразность использования медикаментозных средств в лечении больных

неврозами. Особенно критической оценке подвергается применение транквилизаторов. Это связывают с тем, что медикаментозное лечение не является этиопатогенетическим, и в то же время больные неврозами оказываются «зависимыми» от седативных средств. При этом не происходит коррекции личностных установок, переработки психологического конфликта, лежащего в основе развития невроза [1,2].

Такое отрицательное отношение к применению лекарственных средств, в том числе и транквилизаторов, нам представляется необоснованным. Их использование должно основываться на тех проявлениях невроза, которые связаны с дезадаптивными процессами на уровне физиологического гомеостаза, тогда как психотерапия направлена на восстановление процессов «психологической защиты», социально-психологической адаптации личности. В связи с этим сочетанное применение психотерапии и психотропных средств при лечении больных неврозами является патогенетически обоснованным, о чем имеются отдельные указания в литературе [3—6].

В данной работе нами была поставлена задача катамнестического изучения использования транквилизаторов в процессе поддерживающей терапии 120 больных неврозами, прошедших стационарное лечение в клинике неврозов им. И. П. Павлова.

По динамике клинических признаков неврозов и показателям социально-психологической адаптации изученные больные распределялись по следующим группам: в I группу (21 чел.) вошли больные с проявлением системного невроза (затяжные формы неврастении, истерического невроза). Проводимая в диспансере психотерапия была недостаточно эффективной в отношении их личностных особенностей и коррекции переживаний. Медикаментозная терапия проводилась не систематически и носила чисто симптоматический характер без учета особенностей изменений соматических симптомов невроза. В результате состояние больных прогрессивно ухудшалось, и они, как правило, нуждались в повторном стационарном лечении.

Больные II группы (44 чел.) страдали неврозом навязчивых состояний (14 больных), истерическим неврозом по типу развития (8 больных) и неврастенией (22 больных). Они были выписаны из специализированного стационара без полного выздоровления, психологический конфликт не был изжит и не отмечалось полной адаптации личности. Все они регулярно получали в психоневрологическом диспансере как медикаментозное лечение, так и рациональную психотерапию. Применение транквилизаторов носило продуманный динамичный характер, было систематизировано по схемам проведения курсов с учетом особенностей изменений эмоционального фона, вегетативных проявлений невроза. Улучшение состояния наблюдалось в течение последующих 2—10 лет. При статистической обработке выраженности симптомов у больных не обнаруживалось отрицательной дина-

мики невротических симптомов, а благодаря поддерживающей комплексной терапии они оказались хорошо компенсированными в жизни, адаптировались в социально-психологическом плане.

В III группу (37 чел.) мы отнесли больных с неврозом навязчивых состояний (7 чел.), истерическим неврозом (12 чел.) и неврастенией (18 чел.). Со значительным улучшением (статистически достоверно) они были выписаны из стационара, но не обращались в ПНД, а по назначению участкового терапевта эпизодически принимали те или иные медикаменты. При катамнестическом обследовании (спустя 1—3 года после выписки) и статистической обработке показателей изменения выраженности симптомов невроза у них отмечалась отрицательная динамика симптомов невроза. Эту группу мы взяли под особое наблюдение, и психотерапевтам ПНД были даны соответствующие рекомендации о необходимости проведения больным комплексной (сочетанной) медикаментозной — и психотерапии. Были разработаны схемы приема транквилизаторов (терален, седуксен, тазепам) в сочетании с малыми дозами амитриптилина, френолона, беллоида или беллатаминала, витаминотерапии и общеукрепляющих средств в зависимости от выраженности и динамики симптомов.

При дальнейшем наблюдении и обследовании у этой группы больных отмечалось значительное улучшение состояния.

IV группа больных (18 чел.) была выписана из стационара в состоянии выздоровления, однако при явке к врачу в ПНД им были рекомендованы транквилизаторы, которые больные либо не принимали, либо боялись бросить прием. При обследовании симптомов невроза у них не отмечено, они адаптировались в жизни и не нуждались в поддерживающей терапии.

Таким образом, сравнение I, II и III групп больных показывает, что поддерживающая терапия в случае затяжного неблагоприятного течения неврозов, особенно с включением системных проявлений невроза, должна быть комплексной с патогенетически обусловленным назначением транквилизаторов и общесоматических медикаментозных препаратов при адекватном психотерапевтическом воздействии на личность больного.

После успешного лечения больных неврозами в специализированном стационаре необходимости в поддерживающей терапии нет. Психотропные средства в этих случаях могут лишь вызвать психологическую «зависимость» к препарату.

Проведение медикаментозной поддерживающей терапии неврозов в сочетании с психотерапией должно быть динамичным. Это особенно важно в отношении применения транквилизаторов, адекватных состоянию больного. Сочетание транквилизаторов с общеукрепляющей соматической терапией в лечении больных неврозами облегчает и делает более эффективным проведение психотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Rogers C. G., Kinget J. M., Psychotherapie et relations humaines, Paris, 1965. — [2] Кемпинский А. Психопатология неврозов. Варшава, 1975. — [3] Губачев Ю. М., Карвасарский Б. Д. Эмоциональный стресс в условиях нормы и патологии человека. Л., 1976. — [4] Нуллер Ю. Л., Остроумова М. Н. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1973, 3, *381*.—[5] Александровский Ю. А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация. М., 1976.—[6] Мягер В. К. Диэнцефальные нарушения и неврозы. Л., 1976.

ON PECULIARITIES OF APPLYING TRANQUILIZERS IN A COMPLEX SYSTEM OF MAINTAINANCE THERAPY IN NEUROSES

N. A. Medownikova

Summary

The article presents an analysis of applying tranquilizers in a system of maintanance therapy in 120 neurotic patients. It was found that the systematic and pathogenetic application of those drugs combined with the psychotherapeutic influence upon the patient's personality makes it possible to consolidate the effect of an in-patient treatment, to prevent aggravation of the disease, and to decrease the frequency of repeated hospitalizations.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПНОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Г. М. Руденко, Н. Г. Шатрова

Психофармакологический Центр Фармакологического комитета Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР и Отдел организации клинических испытаний лекарственных средств Центрального научно-исследовательского института судебной психиатрии им. В. П. Сербского

До недавнего времени наиболее широкое распространение в качестве снотворных средств имели барбитураты и антигистаминные препараты. В течение последних пятнадцати лет приоритет в лечении бессонницы все прочнее завоевывают транквилизаторы бензодиазепинового ряда, которые в настоящее время синтезируются в большом количестве и широко внедряются в медицинскую практику.

Быстрый рост числа препаратов, которые могут использоваться для лечения нарушений сна, обеспечивает врачу возможность выбора, одновременно создавая трудности в дифференцированной оценке их антиагрипнических свойств. Данное обстоятельство повышает актуальность сравнительных исследований транквилизаторов с целью использования критериев преимущества [1] в период клинического изучения новых препаратов.

Клинический эффект снотворных средств рядом авторов [2] связывается с успокаивающим, противотревожным их действием. Другие исследователи [3] ставят вопрос о терапевтическом влиянии на бессонницу альтернативно: «снотворное или успокаивающее?» Наконец, можно предположить, что тревога является этиологическим фактором бессонницы.

В указанном направлении проводятся многочисленные сравнительные исследования барбитуратов, транквилизаторов, антидепрессантов при агрипнических, тревожных, тревожно-депрессивных состояний. Интересны результаты некоторых таких работ. Так, например, приводятся данные о том, что амобарбитал в дозе 65 мг по клиническому действию как на агрипнические расстройства, так и на тревогу соответствует хлордиазепоксиду в дозе 9 мг [3], а фенобарбитал в дозе 120 мг в сутки по действию на тревожно-депрессивную симптоматику сравним с диазепамом и даже амитриптилином [4].

В последние годы широко изучается снотворное действие нитразепама (могадон, эуноктин, радедорм). В большинстве исследований указывается, что нитразепам по влиянию на бессонницу не уступает барбитуратам или даже превосходит их [5—7]. Что касается изучения нитразепама в сравнении с другими производными бензодиазепина, то здесь обычно отмечается избирательное (элективное) влияние нитразепама на нарушения сна, т. е. превосходство по данному виду действия над другими транквилизаторами (хлордиазепоксид, оксазепам, диазепам) при меньшем по сравнению с ними собственно транквилизирующем эффекте [8]. Однако другие исследователи считают, что и по транквилизирующему действию нитразепам также превосходит диазепам и хлордиазепоксид [9].

Последнему положению соответствуют результаты широкого клинического изучения нового отечественного транквилизатора из группы бензодиазепинов — феназепама. Они показали, что феназепам является наиболее эффективным препаратом среди применяющихся в настоящее время транквилизаторов. Причем, являясь наиболее мощным анксиолитиком, феназепам превосходит транквилизаторы и по снотворному действию [10].

Таким образом, приведенные выше данные наглядно демонстрируют отсутствие четких представлений по вопросу о закономерностях клинического действия эугипников и, особенно, связи гипнотического и анксиолитического эффектов транквилизаторов.

Целью настоящей работы явилось сравнительное клиническое исследование антиагрипнического действия ряда транквилизаторов — производных бензодиазепина: нитразепама, флунитразепама (рогипнола), флуразепама (далмадорма) и феназепама В группу исследовавшихся препаратов был включен и реладорм (комбинированный препарат, содержащий диазепам — 10 мг и циклобарбитал натрия — 100 мг):

Перед работой ставились следующие задачи: 1) оценка эффективности влияния каждого препарата на агрипнический синдром в целом; 2) изучение спектров антиагрипнического действия указанных препаратов; 3) выявление корреляций между противотревожным эффектом транквилизаторов и степенью их терапевтического влияния на нарушения сна.

Исследовались больные с расстройствами сна в структуре тревожно-депрессивных состояний. В исследование включались пациенты с тревожными депрессиями циклотимического уровня и средней тяжести. Больные с бредовыми расстройствами депрессивного или иного содержания в работу не включались.

Общее количество наблюдений — 100 (по 20 больных на каждом препарате). Группы исследованных больных были примерно одинаковыми по выраженности агрипнической симптоматики и тревоги, по синдромальной и нозологической принадлежности, полу и возрасту.

На каждого больного заполнялась индивидуальная карта учета антиагрипнической активности препарата. Регистрация признаков нарушенного сна производилась в баллах (от 0 до 3) перед началом лечения, ежедневно в течение 7 дней, на 10-й, 15-й, 25-й дни лечения и по окончании терапии. В конце лечения проводилась общая оценка антиагрипнического действия препарата в баллах: —, 0, 1, 2, 3, 4. Кроме того, на картах регистрировались применявшиеся дозировки, наблюдавшиеся побочные эффекты, а также другие психотропные эффекты транквилизаторов, при этом особое внимание уделялось противотревожному действию.

Изучаемые препараты назначались как в «чистом виде», так и в комбинации с другими психотропными средствами. В последнем случае дозировки принимавшихся ранее препаратов не изменялись в течение 2 недель, а в исследование включались больные, у которых в этот период не отмечалось существенных изменений состояния.

Препараты назначались преимущественно на ночь, дозировки подбирались индивидуально для каждого больного. Применялись следующие средние суточные дозы: нитразепам — 5—30 мг, флунитразепам — 2—6 мг, флуразепам — 15—60 мг, феназепам — 1—3 мг, реладорм — 2—4 таблетки.

Среди нарушений сна, наблюдавшихся у наших больных, выделялись 3 группы расстройств: пре-, интра- и постсомнические. К пресомническим относились расстройства засыпания: удлинение периода засыпания от 1 до 3—4 часов, тревога за будущий сон, напряженное его ожидание, страх перед предстоящей бессонной ночью. Интрасомнические расстройства включали в себя поверхностный, чуткий, тревожный сон, частые пробуждения, кошмарные сновидения. Значительно реже встречались постсомнические нарушения: раннее окончательное пробуждение с отсутствием удовлетворения сном, головными болями, вялостью, апатией, подавленным настроением.

При анализе результатов применения изучавшихся препаратов прежде всего проводилось сравнение общей эффективности терапевтического влияния их на расстройства сна по итоговой глобальной оценке. Для большей наглядности была применена альтернативная оценка эффективности, т. е. при оценке в 4,3 и 2 балла результаты расценивались как положительные, а при оценке в —, 0 и 1 — как отрицательные.

На рис. 1 отображена общая эффективность сравниваемых препаратов. Как видно из рисунка, наиболее активным оказался

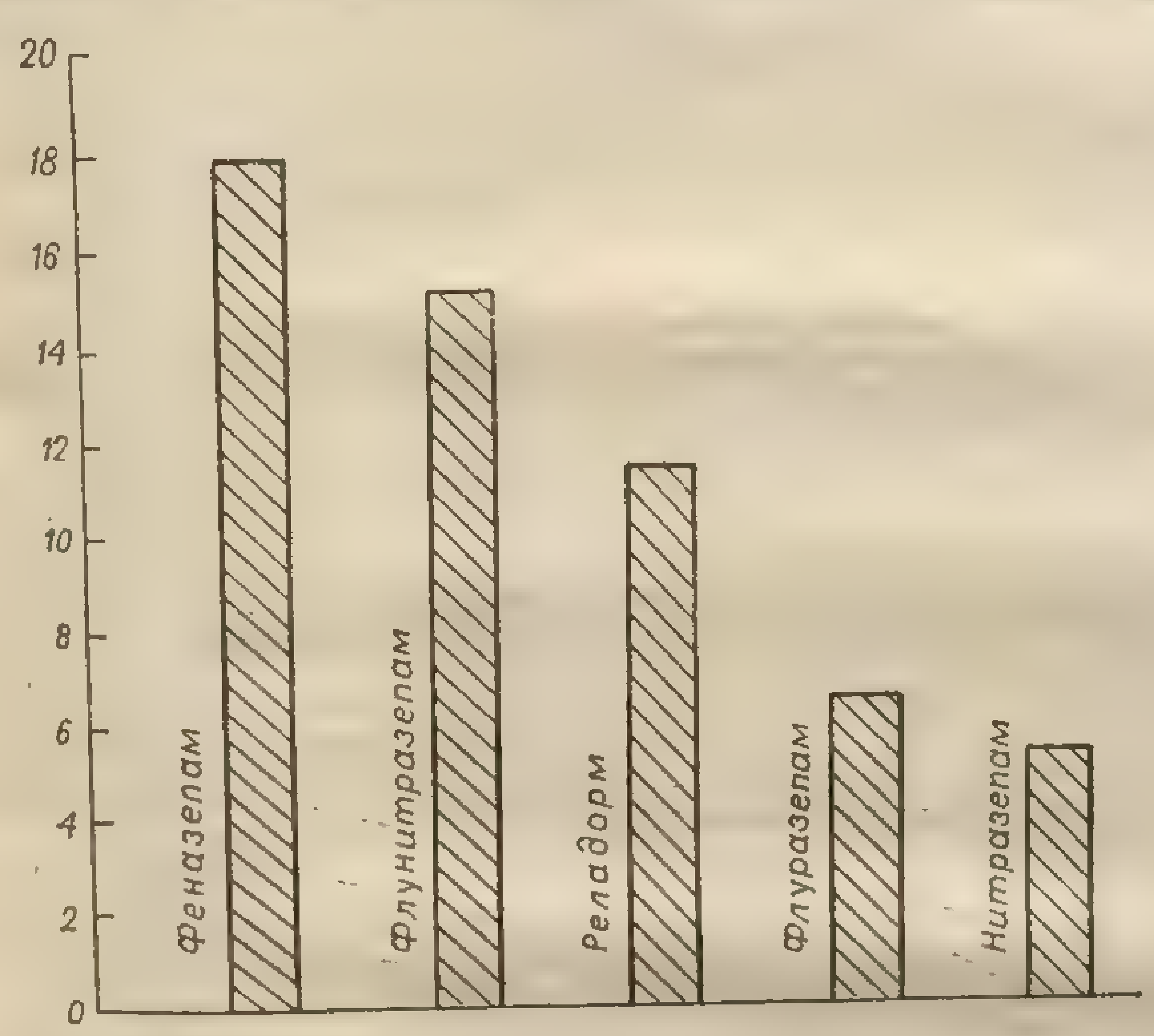


Рис. 1. Общая эффективность различных транквилизаторов при лечении бессонницы.

По вертикали — число больных с положительными результатами терапии.

феназепам, несколько менее активным был флунитразепам, затем следуют реладорм, флуразепам, нитразепам. Однако такая обобщенная оценка действия препаратов не дает возможности более детально обсудить влияние транквилизаторов на структуру расстройств сна.

Для более углубленного рассмотрения особенностей действия исследовавшихся эугипников изучался спектр антигрипнической активности каждого препарата с помощью количественного анализа динамики отдельных проявлений бессонницы: нарушение засыпания, поверхностный сон и раннее пробуждение, что позволяло судить об их влиянии на пре-, интра- и постсомнические расстройства. Для удобства сопоставлений приводятся графики,

отражающие особенности динамики указанных признаков-симптомов под влиянием различных препаратов (рис. 2).

На расстройства засыпания (рис. 2—I) все препараты оказывали наиболее выраженное действие, причем по степени терапевтического влияния они различались здесь между собой меньше, чем по возможности оказывать терапевтический эффект на

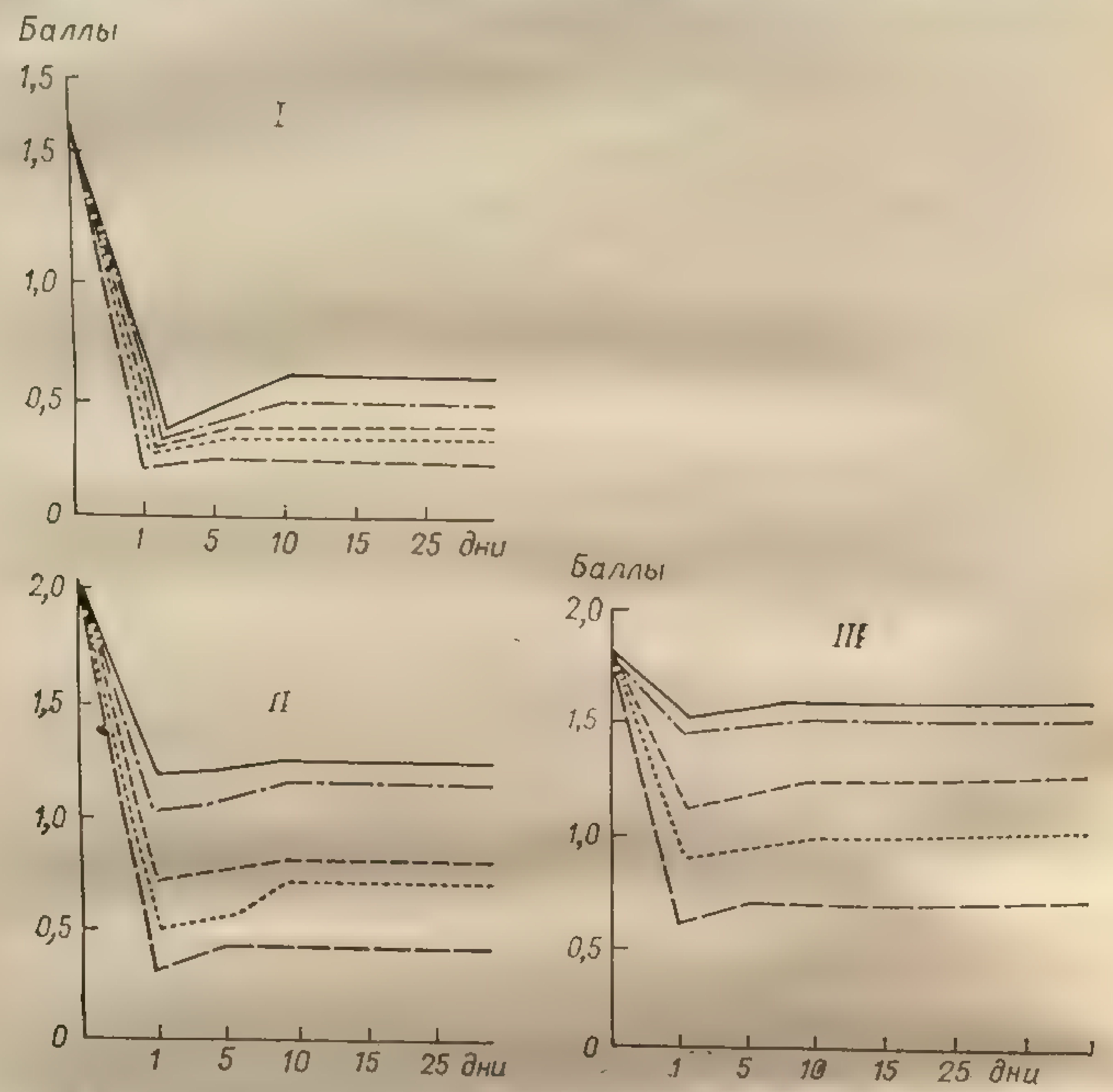


Рис. 2. Сравнительная характеристика терапевтического действия транквилизаторов на пресомнические (*I*), интрасомнические (*II*) и постсомнические (*III*) расстройства.

Условные обозначения: феназепам ———; флунитразепам - - - - - -; реладорм — — — — —; флуразепам —·—·—; нитразепам ——.

интра- и постсомнические нарушения. Возможно, что это связано с относительно более высокой курабельностью пресомнических расстройств.

Что касается интрасомнических нарушений, то они, как показано на рис. 2-II, менее значительно поддавались терапевтическому влиянию. Здесь наблюдалось большее отставание эффектов флуразепама и нитразепама при сохранении преимущества феназепама, флунитразепама и реладорма.

Еще более резистентными к терапии были постсомнические расстройства. В этой группе нарушений сна эффект применявшихся препаратов в целом был самым низким. Кроме того, здесь можно отметить наибольшее расслоение эффективности относительно «сильных» эугипников (феназепам, флунитразепам, реладорм) и практическое отсутствие терапевтического эффекта у «слабых» препаратов (флуразепам, нитразепам).

Учитывая, что постсомнические нарушения наблюдаются обычно при относительно более выраженных и сложных агрипнических расстройствах и, как правило, являются менее курабельными, можно предположить, что условиями для сравнения «слабых» эугипников являются наиболее легкие агрипнические расстройства (например, некоторое затруднение засыпания). В то же время «сильные» эугипники должны сравниваться в период клинических испытаний при более тяжелых проявлениях бессонницы.

Необходимо также подчеркнуть, что наиболее эффективным из изучавшихся препаратов при всех видах нарушений сна был феназепам, за ним следует флунитразепам, затем реладорм и, наконец, флуразепам и нитразепам везде обнаруживают наименьшую антиагрипническую активность. Иными словами, последовательность усиления или ослабления снотворного эффекта в ряду изученных препаратов, установленная по оценке общей антиагрипнической активности (рис. 1), сохраняется и при анализе их действия на любую форму агрипнических расстройств. Таким образом, выявить избирательность действия транквилизаторов в отношении каких-либо проявлений бессонницы установить не удается. Различные виды агрипнических нарушений лишь способствуют выявлению различий в мощности препаратов, не нарушая установленную иерархию между ними.

Одной из задач данной работы было сопоставление снотворного и противотревожного эффектов изучавшихся препаратов с целью выяснения вопроса о существовании корреляций между этими видами действия транквилизаторов.

Противотревожная активность оценивалась по числу больных, у которых под влиянием назначения препаратов наблюдалось значительное уменьшение или исчезновение тревоги.

На рис. 3 графически изображено соотношение снотворного и противотревожного действия транквилизаторов. Анализ этого рисунка показывает, что выраженность анксиолитического эффекта транквилизаторов во всех случаях является несколько меньшей по сравнению со снотворным действием, т. е. выявляется прямая коррелятивная связь между силой противотревожного действия препарата и степенью его влияния на бессонницу.

При этом, естественно, возникает вопрос о том, какому из этих эффектов принадлежит ведущая роль, т. е. какое из указанных двух свойств препаратов определяет основное терапевтическое действие транквилизаторов?

При попытке ответить на этот вопрос мы прежде всего анализировали влияние различных дозировок препаратов на реализацию того или другого эффекта транквилизаторов. Было выявлено, что при повышении суточных доз препаратов выше средних удается в определенной степени добиться лишь усиления снотворного действия при одновременном усилении побочных эффектов (миорелаксация, сонливость днем и пр.). Параллельного нарастания противоположной активности не наблюдалось. Это, вероятно, свидетельствует о том, что анксиолитическое действие препаратов является более стабильной, постоянной величиной

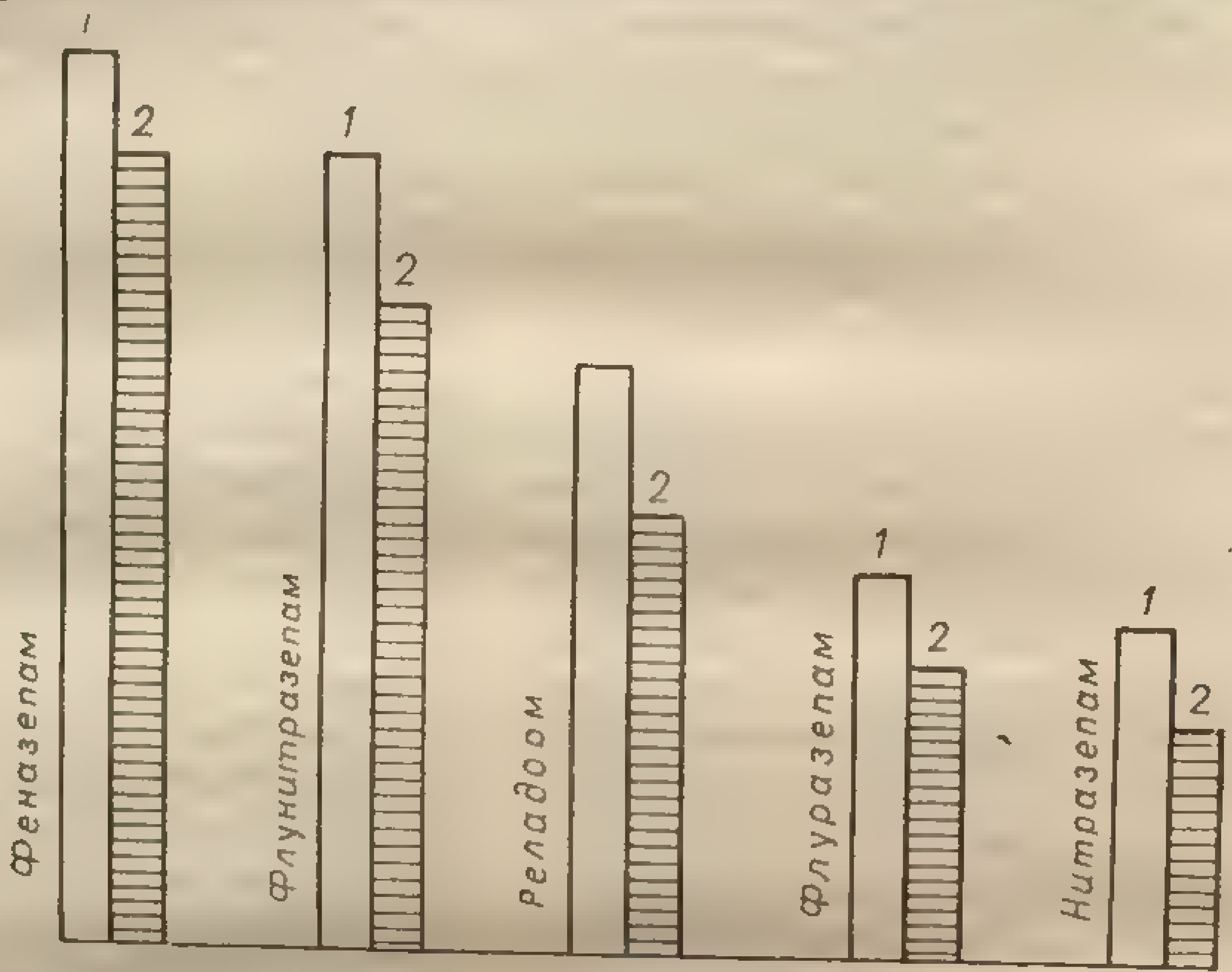


Рис. 3. Соотношение снотворного и противотревожного эффектов у изученных транквилизаторов.
1 — снотворный эффект; *2* — противотревожный эффект.

по сравнению со снотворным эффектом, который оказывается более лабильным и обнаруживает некоторое родство с побочными видами действия.

Заслуживает также внимания тот факт, что при назначении в дневное время все изученные препараты действовали как успокаивающие, анксиолитические средства, а принятые перед сном вызывали сомнолентность. Это, на наш взгляд, объясняется следующим образом. Тревога, лежащая в основе психопатологического синдрома, препятствует спокойному бодрствованию днем, а ночью — нормальному сну. Транквилизаторы, устраняя тревогу, днем оказывают успокаивающее действие, вечером — снотворное. Следовательно, становится очевидной ведущая роль собственно противотревожного эффекта в терапевтическом влиянии транквилизаторов, что, кстати, оправдывается и самим названием препаратов данной группы — анксиолитики.

Таким образом, можно считать, что величиной анксиолитической активности определяется сила (мощность) терапевтического действия транквилизаторов, в том числе, и выраженность их влияния на расстройства сна. Интересно, что диазепам, «усиленный» циклобарбиталом натрия, становится более активным, чем нитразепам, как по снотворному, так и по противотревожному действию. В этой связи становятся понятными результаты ряда исследований [3, 4], в которых также показано сходство влияния на тревогу и сон средств, традиционно относимых к снотворным препаратам, и средств, в спектре действия которых существенное место занимает противотревожное действие.

В нашем исследовании мы не выявили качественных различий в особенностях действия изученных препаратов, несмотря на то, что феназепам является транквилизатором «общего действия», нитразепам, флуразепам и флунитразепам были предложены и используются клиницистами в качестве гипнотиков, а реладорм является комбинированным препаратом, в состав которого входит транквилизатор «общего действия» (диазепам) и барбитуратовое снотворное (циклобарбитал натрия).

Это, по нашему мнению, объясняется общностью механизмов терапевтического действия бензодиазепинов, в основе которых лежит противотревожный эффект. В соответствии с этим на всех приведенных рисунках препараты расположены в порядке убывающей активности, и этот порядок сохраняется и в отношении противотревожного эффекта, и снотворного действия как в целом, так и по влиянию на отдельные проявления агрипнических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Уткин О. Б. Новые лекарственные препараты. 1977, 4, *23*. — [2] Mead B. I. Postgrad. Med., 1974, 55, 3, *68*. — [3] Perkins R., Hinton I. Brit. J. Psychiat., 1974, 124, *435*. — [4] Rickels K. et all. J. nerv. ment. Dis., 1973, 157, 6, *442*. — [5] Wyss S., Mader A. Schweiz. med. Wschrift. 1965, 95, *338*. — [6] Fraser A. G., Shepherd F. G. Practitioner, 1966, 196, *829*. — [7] Malpas A., Joyce C. R. Psychopharmacologie (Berl.), 1969, 14, *167*. — [8] Прокудин В. Н. Особенности клинического действия транквилизаторов — производных бензодиазепина. Автореф. канд. дисс., М., 1972. — [9] Messmer E. Therapiewoche, 1966, 16, *1407*. — [10] Руденко Г. М. с соавт. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1978, 3, 7.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE HYPNOTIC EFFECT OF BENZODIAZEPINE DERIVATIVES

G. M. Rudenko, N. G. Shatrova

Summary

A comparative evaluation of the soporific effect of such drugs as nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, phenazepam, and reladorm is presented. Twenty patients were treated with each drug, and no qualitative differences

5 Зак. 347

between particular drugs were demonstrated. According to their effectiveness the drugs were distributed in the following way: — phenazepam, flunitrazepam, reladorm, flurazepam, nitrazepam. The interrelationship of anxiolytic and soporific effects is considered.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНИБУТА КАК ПСИХИЧЕСКОГО И МЫШЕЧНОГО РЕЛАКСАНТА

Т. Я. Хвиливицкий, Ю. В. Гольдблат

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

Направление поисков новых нейропсихотропных средств в настоящее время все в большей мере определяется необходимостью фармакологического обеспечения программ восстановительного лечения. Особенно это касается так называемых стертых и соматизированных форм психических заболеваний. Среди этих лекарственных средств важное место занимают транквилизаторы [1]. Именно они, в отличие от большинства нейролептиков, устраняя болезненные симптомы, смягчая последствия экстремальных напряжений здоровых людей, не препятствуют раскрытию и мобилизации активности личности, часто облегчают профессиональную адаптацию.

Эти соображения послужили основанием для создания нового транквилизатора — фенибута (бета-фенил-гамма-аминомасляная кислота) [2]. Многостороннее фармакологическое и клиническое изучение этого соединения, близкого к естественным метаболитам организма [3—5], показало, что фенибут, отличаясь высокой лечебной активностью, вместе с тем не дает анэргического последействия, свойственного другим транквилизаторам (андаксин, седуксен), он также практически не токсичен ($ЛД_{50}$—900 мг/кг) *.

Область применения фенибута определяется результатами изучения его действия при различных психических и нервных, в том числе органических заболеваниях, а также у практически здоровых людей [6, 7].

Эти данные, касающиеся 559 человек, показаны в таблице. Объем работы позволяет лишь очень кратко коснуться анализа результатов лечения отдельных форм и состояний (результаты экспериментально-психологических исследований и шкальных оценок излагались в других статьях).

Транквилизирующий эффект фенибута отчетливо проявлялся при тревоге у больных с психозами позднего возраста — в 76% произошло полное устранение и значительное улучше-

* Приказом МЗ СССР за № 1126 от 18 декабря 1974 г. фенибут включен в число лекарственных средств, разрешенных к применению.

Нозологическая принадлежность больных и группа практически здоровых	Синдром, ведущий симптом или нарушение	Количество больных	Разовые дозы (внутрь)	Частота приемов в течение дня	Полное устранение нарушения или значительное улучшение	
					абс.	%%
Логоневрозы и тики у детей	Заикание	34	0,1—0,25—0,5 *	3—4	28	82
	Тики	26			22	85
Церебральные инсульты, черепно-мозговые и спинальные травмы	Центральные спастические параличи с опасливой неуверенностью	83	0,25	3	79	95
Психозы позднего возраста	Нарушения сна	27	0,25	1—2	24	89
	Состояния тревоги	29	0,75—1,0	3	22	76
Аффективные психозы	Гипоманиакальные состояния, преимущественно с раздражительностью (дисфории)	29	0,75—1,0	3—4—5	18	58
Прочие психозы	Расстройства сна	78	0,5—1,0	1—2	38	49
	Тревожно-депрессивные состояния	119	0,25—1,0	3	44	36
Неврозы	Расстройства сна	18	0,25—0,5—1,0	1—2	11	61
Практически здоровые	Нарушения сна	36	0,5—1,0	перед сном	28	78
	Тревожно-опасливое ожидание болезненных диагностических процедур и хирургических вмешательств	40	0,25—0,75	3	36	90
Итого		519				

Длительность спазма голосовой щели в электросудорожном припадке	Количество больных	С фенибутом	Без фенибута
	40	2,1″	5,1″

ние; лишь в 36% такой результат был получен при прочих психозах. Но наиболее полный антитревожный эффект — в 90% случаев — установлен у практически здоровых, которым помог освободиться от тревожно-опасливого ожидания диагностических процедур и хирургических вмешательств.

Сопоставление этих результатов позволяет заключить, что фенибут устраняет тревогу, выступающую в наиболее «чистом виде», т. е. лишенную депрессивного компонента. Это подтверждается эффективностью фенибута и при гипомания-

* В зависимости от возраста.

кальных дисфориях (58%), при состояниях алкогольного похмелья, когда у больных, как известно, доминирует тревожное ожидание опасности.

Высокая эффективность оказалась при применении фенибута при расстройствах сна у больных с психозами позднего возраста (89% положительных результатов), при неврозах (61%) и у 78% здоровых, страдающих бессонницей. В наибольшей степени снотворный эффект фенибута сказывался в ускорении засыпания.

Весьма важным достоинством фенибута является его лечебное влияние на заикание и тики у детей. Эти, как известно, весьма торпидные симптомы устраняются фенибутом полностью или значительно облегчаются соответственно в 82 и 85% случаев.

Последние наблюдения, а также некоторые экспериментально-формакологические данные [3] послужили основанием для попытки применения фенибута в качестве миорелаксанта при центральных параличах. Это казалось тем более заманчивым, поскольку у таких больных начало восстановительной терапии нередко задерживается вследствие необоснованных опасений больного, его тревожности, а иногда и страха перед любым стремлением врача активизировать психомоторику больного.

В указанных целях нами было предпринято изучение влияния фенибута на мышечный тонус у больных с последствиями церебральных инсультов, черепно-мозговой и спинальной травмы и рассеянным склерозом. Фенибут получали внутрь по 0,25 3 раза в день 65 человек, 18 больным препарат в эквивалентной дозе вводился электрофоретически интраназально с анода. Курс лечения продолжался в обеих группах 10 дней. В период лечения фенибутом никаких других миорелаксантов или физнопроцедур больным не назначалось.

Динамический контроль за состоянием двигательных функций с помощью специальной унифицированной шкалы [8] и тензотонографии (ТТГ) показал, что после курса лечения фенибутом у 79 из 83 больных наблюдалось снижение мышечного тонуса, сопровождавшееся вместе с тем в большинстве случаев и общим повышением двигательной активности. По данным ТТГ, уменьшение спастичности мышц после курса лечения достигало 30—44% от исходного уровня.

При внутреннем приеме фенибута начало снижения тонуса мышц отмечено на 3—4-й день лечения, при электрофоретическом — на 4—6-й. После завершения курса клинический эффект сохранялся в течение 3—5, а иногда до 8—10 дней.

Отмечена заметно бóльшая эффективность воздействия фенибута на пирамидную спастичность по сравнению с экстрапирамидной ригидностью. Миорелаксирующее действие фенибута оказалось более эффективным, чем у другого производного ГАМК — лиоресала и холинолитика — парафлекса [9—11]. Во всех случаях, когда больные с двигательными нарушениями

одновременно обнаруживали тревожную недоверчивость к планам восстановительного лечения, опасливое отношение к необходимости повышения двигательной активности, бессонницу,— эти явления у них устранялись фенибутом.

Такое ослабление эмоционального напряжения и снижение мышечного тонуса способствовало восстановлению объема движений и общей моторной активности. Такой общий «антитензорный» эффект наблюдался у 95% больных.

Здесь мы хотим отметить, что миорелаксирующий эффект фенибута, полученный и при его электрофоретическом интраназальном введении, может служить дополнительным подтверждением гипотезы [12] о действии производных ГАМК преимущественно на область ретикулярной формации ствола, причем этот нейромедиатор торможения усиливает действие тормозных «центров» и подавление нисходящих облегчающих влияний на спинальные мотонейроны.

Характеризуя в общем терапевтическую эффективность фенибута, следует подчеркнуть, что при внешнем разнообразии чувствительных к нему синдромов, фактически все это — «стенические» состояния, которые имеют в своей основе патологическое или во всяком случае чрезмерное напряжение. В одних случаях — это непосредственно мышечное напряжение, при других синдромах напряжение охватывает как мышечную, так и эмоциональную сферу. Иногда эти явления личностно опосредуются (неврозы), и тогда они устраняются относительно труднее и медленнее. Таким образом, именно напряжение — «тензорность» — является основным универсальным показанием к назначению фенибута. Может быть, этот общий механизм действия фенибута — антитензорность, — лежащий в основе его лечебного влияния, сказывается и в близости цифр, характеризующих (за исключением неврозов) терапевтическую эффективность препарата при внешне различных синдромах и состояниях.

Эти данные объясняют успешные результаты применения фенибута у здоровых операторов, работающих в ситуациях большого и длительного эмоционального напряжения.

Приводим главные рекомендации к использованию фенибута в лечебной и профилактической практике: 1) логоневрозы (заикание), преимущественно у детей и подростков; 2) тики функционального и органического происхождения у детей; 3) спастичность мышц после церебральных инсультов и травм головного и спинного мозга; 4) состояния тревожно-тоскливого возбуждения и ночного беспокойства при сосудистых и старческих психозах; 5) нарушения сна (особенно засыпания) при сосудистых и старческих психозах и у практически здоровых пожилых людей; 6) гипоманиакальные состояния, преимущественно с раздражительностью при циклотимии; 7) состояние тревожного ожидания травмирующих диагностических процедур и хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Александровский Ю. А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М., 1973.—[2] Перекалин В. В., Смирнова А. А., Зобачева М. М., Хвиливицкий Т. Я., Лапин И. П., Хаунина Р. А., Поддернева В. В. Тр. IX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Секция № 5. Киев, 1965, *46*.—[3] Хаунина Р. А. Бюл. эксп. биол. и мед., 1964, 1, *54*.—[4] Бобровская М. Н., Лапин И. П., Тупицын Ю. Я. В кн.: Материалы к симпозиуму «Физиологические, биохимические и фармакологические эффекты гамма-аминомасляной кислоты». Л., 1964, *18*.—[5] Банщиков В. М., Березин Ф. Б. Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1955, 55, 5, *763*.—[6] Гуманова Т. П., Степанова Т. П. В кн.: Современные нейропсихотропные средства в клинике психических и нервных заболеваний. Л., 1970, *204*.—[7] Хвиливицкий Т. Я., Качанова Э. Д., Бондарев Р. П. Зубарев Ю. Г., Чернопольская А. Ф. В кн.: Дифференцированное применение психотропных средств в психиатрии и неврологии. Львов, 1971, *219*.—[8] Леонтьева М. Я., Гольдблат Ю. В. В сб.: Вопросы спортивной медицины. Л., 1974, *107*.—[9] Львова Р. И., Гольдблат Ю. В., Балунов О. А. В кн.: Новые лекарственные средства в лечении психических и нервных заболеваний. Л., 1974, *79*.—[10] Каменецкий В. К., Львова Р. И. В кн.: Организация и опыт лечения инвалидов Отечественной войны с последствиями травм и заболеваниями. М., 1972, *193*.—[11] Столярова Л. Г., Кадыков А. С., Давыдов В. А. В сб.: Лиоресал в современной неврологической практике. М., 1974, *21*.

USE OF PHENIBUT AS A MENTAL AND MUSCULAR RELAXANT

T. Ya. Khvilivitskiĭ, Yu. V. Gol'dblat

Summary

Phenibut, a new Soviet tranquilizer, was used in treatment of 559 patients with various mental and neurological disturbances. In 76-89% of cases phenibut has eliminated anxious depressive and dysphoric conditions and sleep disturbances in mental patients and normals, as well as stattering and tics in children and adolescents. In 95% of patients with vascular and traumatic disturbances of CNS the drug simultaneously produced miorelaxating and sedative effects which made it possible to begin restorative therapy early. Thus, phenibut is an antitensory drug with a wide spectre of action which is indicated in pathological tension both psychological and muscular.

МАЛЫЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ В КОМПЛЕКСЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ

З. И. Богат, Т. Д. Демиденко, Л. В. Калягина, А. В. Терещенков

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 51-я поликлиника Московского района, Ленинград

Для лечения невротических и неврозоподобных расстройств широко используется группа препаратов, относящихся к малым транквилизаторам [1—5]. Однако в литературе имеются лишь немногочисленные указания о применении этих медикаментоз-

ных средств при восстановительном лечении больных в резидуальном периоде инсульта [6—7].

Данная работа выполнена в реабилитационном отделении 51-й поликлиники г. Ленинграда, где проходят специальный курс лечения по дифференцированным программам больные, перенесшие нарушения мозгового кровообращения.

Обоснованием для назначения транквилизаторов явилось наличие нервно-психических расстройств в клинической картине резидуального периода инсульта, которые ограничивают возможности восстановительного лечения и во многом определяют его исход, что согласуется с литературными данными [6, 8]. Особое значение имеет коррекция эмоциональных расстройств на поликлиническом этапе лечения, когда задачи социальной и трудовой реабилитации предъявляют повышенные требования к адаптационным возможностям больного.

Появление нервно-психических расстройств у постинсультных больных обусловлено комплексом факторов и их различной комбинацией. Взаимодействие сосудистого процесса, конституционально-личностных особенностей, реакции на болезнь и изменившуюся жизненную ситуацию создают многообразие нервно-психических нарушений. Е. С. Авербух, В. М. Банщиков [9—11] выделяют роль соматического фактора в этой патологии, другие авторы [8, 12, 13] указывают на особую значимость личностных качеств больного. По нашим наблюдениям, в резидуальном периоде инсульта в возникновении нервно-психических расстройств приобретают большое значение реакция на факт перенесенной сосудистой катастрофы, осознание тяжести заболевания и опасение за будущее здоровье, что можно считать длительным психотравмирующим моментом. Характер синдрома во многом зависит от преморбидных особенностей личности. Так, у лиц с тревожно-мнительными чертами чаще возникают ипохондрические и депрессивные реакции.

Мы выделили III группы психопатологических синдромов, наиболее часто встречающихся у постинсультных больных: 1) неврозоподобные синдромы: а) астенический, б) астено-депрессивный, в) астено-ипохондрический; 2) психопатоподобный синдром; 3) психоорганический синдром.

Указанные синдромы определяются доминирующей клинической симптоматикой, которая может изменяться в процессе лечения. Астенический синдром характеризовался повышенной раздражительностью, сочетающейся с быстрой истощаемостью, эмоциональной лабильностью, слезливостью, тревогой, неглубоким сном, неустойчивостью настроения. У больных с астено-ипохондрическим синдромом астенические симптомы сочетались с более выраженной тревогой, страхом, большим количеством соматических жалоб, сенестопатий с фиксацией на них.

При астено-депрессивном синдроме были более выраженными снижение настроения, беспокойство, тревожность, страхи.

Степень выраженности фобий не позволила выделить их в отдельный синдром, так как описываемые страхи были конкретными, не носили глобального характера, вытекали из ограниченных возможностей больных, имеющих двигательный дефект, и регрессировали при улучшении общего состояния, восстановлении моторных и иных функций. Так, можно отметить появление у этих больных страхов, связанных с переходом улицы, поездками в транспорте, которые исчезали полностью в конце лечения. Депрессивные реакции у наших больных не были глубокими, у них не отмечалось витальной тоски и суицидных мыслей.

В группу с психопатоподобным синдромом мы отнесли больных со стойкими характерологическими изменениями, усугубленными инсультом, в виде взрывчатости, конфликтности, требовательности, низкой адаптации, негативного отношения к лечению, иногда эйфоричности, снижения критики к своему состоянию.

При психоорганическом синдроме имели место значительное снижение памяти, интеллекта, критики к своему состоянию, нарушения в эмоционально-волевой сфере.

Наличие выраженной психоорганической и психопатоподобной симптоматики можно считать противопоказанием к реабилитации постинсультных больных из-за невозможности проведения полного курса лечения.

В литературе дискутируется вопрос о зависимости психопатологических синдромов от локализации очага [14—16]. В основном это относится к острому периоду инсульта. На нашем материале мы не могли выявить зависимость психопатологических синдромов от стороны поражения, в том числе анозогнозии и особых психических расстройств у правополушарных больных. Однако появление эйфории и снижение критичности к своему состоянию чаще наблюдалось у больных молодого возраста с двигательными расстройствами. Особенности выявленных психопатологических синдромов, по-видимому, можно объяснить уровнем компенсации у больных в резидуальном периоде инсульта, относительно молодым возрастом, более легким контингентом больных, принятых на реабилитационное амбулаторное лечение.

Под нашим наблюдением находилось 138 постинсультных больных в возрасте: 20—29 лет — 6,5%; 30—39 лет — 10,1%; 40—49 лет — 30,4%; 50—60 лет — 38,5%; старше 60 лет — 14,5%; из них 26,1% были с тяжелыми парезами, 23,9% — с парезами средней тяжести, 45,6% — с легкими парезами, 4,4% — без двигательных нарушений. У 95,7% больных причиной церебральных расстройств являлся ишемический инсульт, возникший вследствие гипертонической болезни в сочетании с атеросклерозом (72,4%), атеросклероза мозговых сосудов (23,9%), церебральных васкулитов (6,6%), аномалий мозговых сосудов (2,1%). У 127 больных (92%) выявлены нервно-психические расстройства,

которые синдромологически распределялись следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Клинические синдромы	Число больных	%
Астенический	48	34,8
Астено-ипохондрический	37	26,8
Астено-депрессивный	21	15,2
Психопатоподобный	15	10,9
Психоорганический	6	4,3
Всего . . .	127	92

Характеристика и динамика невротических синдромов у больных в процессе лечения изучались клиническими и психологическими методами. Для диагностики эмоциональной неустойчивости и лабильности была взята шкала тревожности Тейлора. Интенсивность выраженности тревоги (как состояния и как эмоциональной реакции на ситуацию) измерялась методикой Ч. Д. Спилбергера (1970), адаптированной Ю. Л. Ханиным [17]. В системе реабилитационных мероприятий применялся комплекс психотерапевтических воздействий в сочетании с приемом малых транквилизаторов. Мы применяли производные 1,3 пропандиола (мепробомат), амида триметоксибензойной кислоты (триоксазин), бензодиазепина — хлордиазепоксид (элениум), диазепам (седуксен), оксазепам (тазепам), нитразепам (радедорм), медазепам (рудотель).

Мепробомат (200—600 мг в сутки) и триоксазин (600—900 мг) уменьшали возбудимость, раздражительность, аффективную напряженность, тревогу, повышали работоспособность, а элениум (суточная доза 10—30 мг), седуксен (5—15 мг) и тазепам (20—40 мг), значительно снижая тревогу и беспокойство, способствовали улучшению настроения больных. Учитывая выраженный миорелаксирующий эффект, элениум и седуксен назначались преимущественно больным со спастическими гемипарезами.

Все препараты назначались дробно, 4—6 раз, неравномерно в течение суток (50% суточной дозы перед сном). Методика дробно-продленного применения нейро-психотропных средств, описанная Т. Я. Хвиливицким [18], не только улучшает переносимость препарата и, что особенно важно для амбулаторных больных, не вызывает побочных эффектов (вялости, сонливости, адинамии), но и психотерапевтически оправдана.

При умеренно выраженных неврозоподобных отклонениях назначались как непродолжительные курсы лечения (от 2 недель до месяца с переходом на поддерживающие дозы перед сном), так и повторные приемы препарата перед выходом на работу и при возникновении дополнительных жизненных трудностей.

Анализ наших данных показал, что через неделю после приема препаратов значительно снижались возбудимость, тревожность, больные становились более спокойными и уравновешенными, меньше реагировали на стрессовые ситуации. Показательна динамика состояния тревоги в процессе лечения при исследовании по методике Спилбергера. Исследованные больные характеризовались высокой личностной ($50,44 \pm 1,41$) и ситуативной тревожностью ($46,84 \pm 1,16$). В результате лечения (табл. 2)

Таблица 2

Уровень ситуативной тревожности в процессе лечения

Время обследования	Уровень тревоги (число больных/средний балл): высокий	средний	низкий	Всего
При поступлении	66 (47,8%) / 52,9	62 (44,9%) / 39,6	10 (73%) / 28,8	100% / 46,8
При выписке	23 (16,6%) / 51,3	92 (66,8%) / 40,6	23 (16,6%) / 28	100% / 40,9

личностная тревога снизилась незначительно и осталась высокой ($47,27 \pm 1,42$), ситуативная тревога снизилась в большой степени и достигла среднего уровня (с $46,84 \pm 1,6$ в начале лечения, до $40,90 \pm 1,26$ в конце лечения). Все больные в зависимости от уровня ситуационной тревоги были разделены на 3 группы: высоко тревожные (балл тревоги по Спилбергеру больше 45), средне тревожные (балл тревоги от 30 до 45) и низко тревожные (балл тревоги меньше 30). Наибольшая положительная динамика обнаружена в группе с высокой тревожностью (до лечения у 47,8% больных отмечался высокий уровень тревоги, после только у 16,6%).

Таблица 3

Динамика показателей уровня тревожности (по Спилбергеру) в процессе лечения

Изменение тревожности при выписке	Высокий уровень			Средний уровень			Низкий уровень		
	повысилась	снизилась	не изменилась	повысилась	снизилась	не изменилась	повысилась	снизилась	не изменилась
%	4	92	4	16	76	8	72	—	28
баллы	61,9	41,3	46,8	43,5	33,4	39,8	39,4	—	25,7

Анализ динамики тревожности, представленный в таблице 3, объясняет нормализацию среднего балла тревоги за счет снижения его у групп с высокой и средней тревожностью и повышения у низкотревожных больных, что связано с более критичной оценкой своего состояния данными пациентами в результате лечения.

Снижение уровня тревожности в процессе лечения подтверждено также при исследовании по шкале Тейлора, где средний балл тревоги до лечения 20,7, после — 19,5.

Установлен различный качественный характер тревожности в процессе лечения. Если в начале терапии больных в основном беспокоило психосоматическое состояние (жалобы на частые головные боли, плохой сон, повышенную утомляемость и т. д.), то после лечения — это психосоциальные вопросы (трудность сосредоточиться на работе, недостаточная уверенность в себе, застенчивость, чувство бесполезности, озабоченность материальным положением и т. д.).

Применение малых транквилизаторов «открывает дверь» для дальнейшей психотерапии [19] и других реабилитационных воздействий, способствующих регрессу психопатологического синдрома и повышению уровня социальной адаптации.

Легче поддаются лечению больные с астеническими и астено-депрессивными проявлениями. Наиболее стойким оказался астено-ипохондрический синдром. Психопатоподобный синдром меньше других поддавался коррекции, но тем не менее можно отметить у больных снижение выраженности аффективного фона, уменьшение эксплозивности. При психоорганическом синдроме малые транквилизаторы оказались малоэффективными.

Проведенные наблюдения показывают отчетливое корригирующее влияние малых транквилизаторов на нервно-психическую сферу постинсультных больных, что облегчает проведение комплекса реабилитационных мероприятий в условиях поликлиники. Улучшение психопатологической картины сопровождалось положительной динамикой показателей экспериментально-психологических тестов. Назначение малых транквилизаторов следует осуществлять дифференцированно с учетом психопатологического синдрома и характера неврологических нарушений, учитывая их сопутствующий миорелаксирующий эффект.

Наш накопленный опыт применения транквилизаторов в системе реабилитации постинсультных больных в поликлинических условиях позволяет рекомендовать включение группы этих медикаментов в комплекс лечения для нормализации эмоционально-волевой сферы больных и повышения их компенсаторных функций.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Александровский Ю. А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М., 1973.—[2] Александровский Ю. А. Состояние психической дезадаптации и их компенсация. М., 1976. —[3] Райский В. А. Психофармакологические средства в медицинской практике. М., 1972. —

[4] Невзорова Т. А. Психотропные средства в соматической медицине. М., 1971, 2. —[5] Темков И., Киров К. Клиническая психофармакология. М., 1971. — [6] Боголепов Н. К., Бурд Г. С., Дубровская М. К. Реабилитация больных при острых нарушениях мозгового кровообращения. Метод рекоменд., М., 1975.—[7] Демиденко Т. Д., Гольдблат Ю. В. Руководство для среднего медицинского персонала неврологического реабилитационного отделения. Л., 1977.—[8] Демиденко Т. Д., Львова Р. И., Гольдблат Ю. В. В кн.: Восстановительная терапия постинсультных больных. — [9] Авербух Е. С. Психика и гипертоническая болезнь. М., 1965. —[10] Авербух Е. С. В кн.: Третий Всероссийский съезд невропатологов и психиатров, т. II. М., 1974.—[11] Банщиков В. М. Атеросклероз сосудов могза с психическими нарушениями. М., 1967.—[12] Rusk H. Rehabilitation medicine St. Louis, 1958. — [13] Демиденко Т. Д., Собчик Л. Н., Львова Р. И. В кн.: Восстановительная терапия постинсультных больных. Л., 1974, *37*. — [4] Доброхотова Т. А. Эмоциональная патология при очаговом поражении головного мозга. М., 1974. —[15] Доброхотова Т. А., Брагина Н. Н. Функциональная ассиметрия и психопатология очаговых поражений мозга. М., 1977. — [16] Бабенкова С. В. Клинические синдромы поражения правого полушария при остром инсульте. М., 1971. —[17] Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Л., ЛНИИФК, 1976. —[18] Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Современные медикаментозные методы терапии нервных и психических заболеваний. Л., 1977. *101*.—[19] Губачев Ю. М., Иовлев Б. В., Карвасарский Б. Д., Разумов С. А., Стабровский Е. М. Эмоциональный стресс в условиях нормы и патологии человека. Л., 1976.

MINOR TRANQUILIZERS IN THE SYSTEM OF RESTORATIVE TREATMENT OF POST-STROKE PATIENTS IN A POLYCLINICAL SETTING

Z. I. Bogat, T. D. Demidenko, L. V. Kalyagina, A. V. Tereshchenkov

Summary

The authors present the results of application of minor tranqiulizers in the system of restorative treatment in 138 post-stroke patients treated under the conditions of a polyclinical rehabilitation division. On the basis of clinical and psychological findings the principles of differentiated prescription of different tranquilizers according to the identified clinical psychopathological syndromes have been elaborated. Study of the patients in the dynamics has demonstrated adequacy of prescribing minor tranquilizers in the system of restorative treatment of post-stroke patients to normalize the condition of their emotional volitional sphere.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

И. В. Бокий, М. С. Удальцова

Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

Внедрение в практику многочисленных психотропных средств для лечения алкогольных заболеваний ставит вопрос о необходимости выработки показаний для их применения и обоснованного отбора наиболее эффективных лекарств.

В настоящее время для купирования алкогольного абстинентного синдрома (ААС) применяется широкий спектр препаратов: фенотиазины, производные бутерофенона, антидепрессанты и транквилизаторы. Однако до сих пор преимущество тех или иных средств, их истинная ценность недостаточно обоснованы. Это объясняется тем, что эффективность различных психотропных препаратов определяется главным образом на основе клинических впечатлений, что влечет за собой противоречивые оценки препаратов. Затрудняет оценку и отсутствие единых критериев, и немногочисленность исследований, выполненных с использованием контроля.

По мнению многих авторов [1, 2], применение препаратов фенотиазинового ряда для купирования ААС нецелесообразно, так как они оказывают токсическое влияние на функциональное состояние печени, способствуют падению сосудистого тонуса и артериального давления, усиливают проницаемость сосудистой стенки и тем самым могут создавать условия для развития отека головного мозга, и, наконец, повышая судорожную готовность, увеличивают опасность развития судорожных припадков.

При лечении ААС более эффективными и значительно менее опасными являются транквилизаторы. Это связано не только с их способностью ослаблять страх, тревогу и нарушения сна, но и их противосудорожным действием и способностью к нормализации вегетативных нарушений. Поэтому для разработки дифференцированных показаний при широком применении препаратов этого класса важно изучение общего и избирательного действия на симптомы абстиненции [3—5].

В связи с вышеизложенным нами было проведено сравнительное изучение влияния ряда транквилизаторов (седуксена, грандаксина, феназепама, фенибута) на динамику ААС. С этой целью было обследовано 147 больных хроническим алкоголизмом II и II—III стадии, поступавших в отделение наркологии в состоянии запоя, что давало возможность наблюдать полную динамику ААС.

Все больные без специального отбора были разделены на 6 групп: 30 больных, получавших седуксен, 21 — сибазон, 20 — феназепам, 45 — грандаксин, 18 — фенибут. В качестве контроля использована группа больных из 13 человек, которым было назначено плацебо.

Группы больных соответствовали по возрасту, длительности алкоголизма, давности и выраженности абстинентного синдрома, продолжительности запоя, предшествовавшего поступлению в клинику.

Транквилизаторы применялись на фоне дезинтоксицирующего и общеукрепляющего лечения, которое было одинаковым для всех групп больных. Дозы применявшихся препаратов в зависимости от степени выраженности ААС были следующими: сибазон от 15 до 30 мг, феназепам от 5 до 10 мг, а в отдельных случаях до 20 мг, грандаксин от 200 до 300 мг, фенибут от 15 до

20 мг, седуксен от 15 до 30 мг в сутки. Все препараты давались внутрь. Больные контрольной группы получали таблетки плацебо 2—3 раза в день. В соответствии с правилами двойного слепого метода все препараты были зашифрованы — ни врач, ни больной не знали, какой препарат применялся. Это было известно лишь руководителю исследования. Расшифровка проводилась после окончания испытания.

Для более точной количественной оценки основных симптомов ААС была разработана шкала, которая включала влечение к алкоголю, снижение настроения, тревогу, подозрительность, наличие галлюцинаций, нарушение сна, состояние общей активности, головные боли, жажду, полиурию, гиперемию, тремор, потливость, частоту пульса, артериальное давление. Квантификация производилась по 4-балльной системе: 0 — отсутствие симптома, 1 — слабая выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — резкая выраженность симптома. Разработанная инструкция с описанием критериев снижала роль субъективных факторов и способствовала объективизации количественной оценки каждого симптома в соответствии со степенью их выраженности.

Состояние больных оценивалось по шкале в первый день абстиненции, еще до начала лечения, а затем ежедневно до исчезновения симптомов.

Сравнительный анализ влияния различных препаратов на динамику отдельных симптомов ААС в целом проводился по методике, описанной нами ранее [3]: до начала лечения по каждому симптому определялась общая сумма баллов для всей группы больных, получавших один из препаратов, и эта сумма принималась за 100%. Производившаяся в дальнейшем ежедневная оценка в баллах также суммировалась для каждого симптома отдельно и вычислялся процент по отношению к первому дню абстиненции, т. е. к исходной сумме баллов для каждой группы больных (табл. 1 и 2).

У всех обследованных больных были обнаружены проявления как психического, так и сомато-вегетативного компонента

Таблица 1

Динамика нарушений сна при применении транквилизаторов (суммарная выраженность симптома в %% от исходной)

Препараты	До лечения (1-й день абстиненции)	Дни абстиненции				
		2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Седуксен	100	75,6	36,6	17,0	—	—
Сибазон	100	74,0	24,0	12,0	—	—
Феназепам	100	53,6	34,1	7,3	—	—
Грандаксин	100	79,3	54,0	22,9	—	—
Фенибут	100	68,5	25,7	11,4	—	—
Плацебо	100	96,0	75,0	37,5	29,2	20,8

Таблица 2

Динамика сомато-вегетативных нарушений при применении транквилизаторов (суммарная выраженность симптомов в %% от исходной)

Препараты	До лечения (1-й день абстиненции)	Дни абстиненции				
		2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Седуксен	100	72,4	41,7	16,4	—	—
Сибазон	100	74,2	39,8	18,0	—	—
Феназепам	100	71,2	41,1	13,7	—	—
Грандаксин	100	89,6	61,8	26,7	—	—
Фенибут	100	91,4	57,4	37,4	—	—
Плацебо	100	77,0	59,7	36,8	17,2	12,6

ААС. При оценке транквилизаторов существенное внимание уделялось их способности к быстрому купированию психического компонента, что имеет большое практическое значение, поскольку, как правило, тяжелые осложнения (белая горячка и др.) возникают при выраженном психическом компоненте. Своевременное купирование этих проявлений в известной мере может предотвратить развитие острых алкогольных психозов.

При анализе влияния различных транквилизаторов на подавление влечения к алкоголю, которое, как известно, обостряется в периоде ААС, было обнаружено, что во всех группах больных отмечалось более заметное ослабление влечения к алкоголю на второй день лечения по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Выраженность этого симптома на 2-й день лечения составила от 45,4% от исходного при применении фенибута до 54,8% при применении грандаксина, по сравнению с 77,7% в группе больных, получавших плацебо. Несколько слабее влечение снижалось при назначении сибазона, когда выраженность влечения к алкоголю на 2-й день еще составляла 68,2% от исходной.

При лечении транквилизаторами нормализация настроения происходила медленно и существенно не отличалась от изменения настроения в группе больных, получавших плацебо. Так, например при применении седуксена на 2-й день абстиненции снижение настроения по отношению к исходной выраженности составляло 78,5%. Только при назначении грандаксина отмечался незначительный антидепрессивный эффект.

Анализ изменений раздражительности показал, что на следующий день после начала лечения существенный транквилизирующий эффект наблюдался при применении всех препаратов, за исключением фенибута, успокаивающее действие которого заметно не отличалось от влияния плацебо. Наиболее активным среди всех препаратов оказался феназепам.

Как известно, одним из существенных симптомов ААС является нарушение сна, выраженность которого нередко является

прогностическим фактором, свидетельствующим о возможности развития белой горячки. Поэтому при оценке различных лекарственных средств, в том числе и транквилизаторов, следует уделять особое внимание способности препарата нормализовать сон.

Все применявшиеся транквилизаторы, как показывает табл. 1, имели заметный снотворный эффект. Интенсивность нарушений сна снижалась на следующий день после начала лечения и составляла от 53,6% от исходной при лечении феназепамом, до 79,3% — грандаксином. В группе больных, получавших плацебо, на 2-й день существенных изменений отмечено не было (96% от исходной выраженности). Наиболее выраженный эффект наблюдался на 3-й и 4-й дни после начала терапии феназепамом (на 4-й день выраженность расстройств сна составила 7,3% от исходной). В то же время при применении плацебо эти нарушения на 4-й день составили 37,5%, а на 6-й день 20,8% от исходной выраженности. Эффективность различных транквилизаторов, как видно из табл. 1, была не одинаковой: лучше всего восстановление сна происходило при применении феназепама, самое слабое влияние оказывал грандаксин.

Важное место в клинике ААС занимают сомато-вегетативные расстройства — тремор, гипергидроз, изменения ритма сердечной деятельности и артериального давления, головные боли, жажда и т. п.

Как видно из табл. 2, транквилизаторы оказывали различное влияние на вегетативные нарушения. Наиболее эффективными оказались седуксен, феназепам и сибазон, при применении которых на следующий день после начала терапии степень выраженности симптомов составила от 71,2% (при феназепаме) до 74% (при сибазоне). К 4-му дню лечения интенсивность вегетативных расстройств составила от 13,7% (при феназепаме) до 18% (при сибазоне). Значительно меньшее нормализующее влияние наблюдалось при применении грандаксина — на следующий день после начала терапии выраженность вегетативных нарушений составила 89,6, а на 3-й день 61,8% по сравнению с исходной. Примерно таким же образом происходила нормализация указанных расстройств при применении фенибута — на 2-й день выраженность симптоматики составили 91,4%, на 3-й — 57,4%, на 4-й — 37,4% от исходной.

Эффективность применявшихся транквилизаторов в отношении нормализации вегетативных расстройств подтверждается при сопоставлении с группой больных, получавших плацебо. Из табл. 2 видно, что на следующий день после применения плацебо степень выраженности сомато-вегетативных нарушений составила 77%, на 3-й — 59,7, на 4-й — 36,8% от исходной. Полная нормализация не наступила и на 6-й день абстиненции.

Проведенное исследование показало, что при купировании алкогольного абстинентного синдрома различные транквилиза-

торы наряду с общими эффектами имеют и различия в спектрах действия.

Все препараты оказывали значительный транквилизирующий эффект, заметно ослабляя тревогу и раздражительность, при их применении отмечалось восстановление сна и ослабление влечения к алкоголю.

Помимо общих эффектов, у различных транквилизаторов выявилось избирательное действие на отдельные симптомы алкогольного абстинентного синдрома. Если все препараты имели слабый антидепрессивный эффект, то при применении грандаксина наблюдалось улучшение настроения, особенно выраженное на 3-й и 4-й дни лечения. Поэтому при наличии депрессии целесообразно сочетание транквилизаторов с антидепрессантами.

Близкие спектры действия были выявлены у сибазона, седуксена, феназепама. Эти препараты влияли на все основные симптомы алкогольного абстинентного синдрома, однако наиболее эффективным оказался феназепам.

Фенибут, который в целом оказывал слабое действие на основные симптомы абстинентного синдрома, более заметно подавлял влечение к алкоголю.

Кроме того, использованный в работе принцип количественной оценки симптомов алкогольного абстинентного синдрома и анализ их регресса при применении транквилизаторов, как нам кажется, дает возможность для более точного определения эффективности препаратов как в отношении отдельных симптомов, так и алкогольного синдрома в целом и может быть использован для определения показаний к назначению различных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Штерева Л. В. и др. В кн.: Проблемы алкоголизма, в. 2. Материалы 2-й конф. врачей психиатрической больницы № 5, Л., 1971, *5.* — [2] Kaim S. C. et al. Am. J. Psychiat, 1969, 126, *1640.* — [3] Бокий И. В., Лапин И. П. Алкогольный абстинентный синдром. Л., 1976. — [4] Авруцкий Г. Я. В кн.: Патогенез, клиника и лечение алкоголизма. М., 1976, *263.* — [5] Kaim S. C. In: The Phenothiazines and Structurally Related Drugs. Eds. by J. S. Forrest, C. Y. Carr, E. Usdin. N. Y., 1974, *685.*

APPLICATION OF TRANQUILIZERS FOR ARRESTING THE ALCOHOLIC ABSTINENCE SYNDROME

I. V. Bokii, M. S. Udal'tsova

Summary

A study of 147 alcoholics during the period of presence of the alcoholic abstinence syndrome comprised investigation of the general and elective effect of such drugs as seduxen, grandaxine, sibazon, phenazepam and pheninbut as compared to placebo. A double blind method and a quantitative evaluation scale for assessment of the major symptoms of the abstinence syndrome were used. The study has demonstrated that the above tranquilizers have, alongside with some common effects, some differences in the spectre of their action. The greatest effect was noted in application of phenazepam.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГРАНДАКСИНА, ФЕНАЗЕПАМА И ТРАНКСЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛИЗМЕ

Н. Н. Иванец, А. Л. Игонин, Л. М. Савченко, Т. П. Небаракова

Центральный ордена Трудового Красного Знамени научно исследовательский институт судебной психиатрии им. В. П. Сербского

В последние годы наблюдается заметное оживление интереса к комбинированному применению психофармакологических препаратов при лечении больных хроническим алкоголизмом. Это связано с тем, что при алкоголизме наблюдаются разнообразные психопатологические нарушения (начиная от легких неврозоподобных расстройств и кончая рудиментарными галлюцинаторными и бредовыми проявлениями в похмелье). Полиморфизм психопатологических проявлений при алкоголизме обусловливает, таким образом, необходимость применения не одного какого-либо препарата, а комбинацию средств с различными взаимодополняющими компонентами действия Исходя из этого, большинство клиницистов [1—3] придерживаются точки зрения, согласно которой психотропные средства, несомненно, эффективны при купировании тех или иных психопатологических нарушений, возникающих в динамике заболевания, но применять их нужно целенаправленно и дифференцированно, с учетом особенностей клиники алкоголизма.

В наркологическом отделении Центрального ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательского института судебной психиатрии им. В. П. Сербского проводилось изучение и сравнение эффективности новых психофармакологических препаратов — грандаксина, феназепама и транксена, рекомендованных для лечения больных хроническим алкоголизмом. При назначении данных препаратов учитывались принципы дифференцированной терапии психотропными средствами, выработанные для общей психиатрии, и специфические стороны действия их на алкогольную патологию.

Фармакологическое изучение препарата грандаксин (производство предприятия ЕГИТ, Венгрия) показало, что он является психовегетативным регулятором и по механизму действия занимает промежуточное положение между малыми транквилизаторами и психоэнергетиками слабо выраженного действия.

Феназепам, по данным Института фармакологии АМН СССР, оказывает угнетающее влияние на ориентировочные реакции и спонтанную двигательную активность, способствует нормализа-

ции поведения лабораторных животных в условиях конфликтной ситуации, усиливает действие снотворных и наркотических средств, обладая низкой токсичностью.

Транксен, по сведениям лаборатории «Clin-Comar-Byla» (Франция), по своей химической структуре относится к производным бензодиазепинов и может рассматриваться как промежуточный между диазепамом и хлордиазепоксидом. Фармакологическое изучение транксена показало, что он подавляет агрессивность, является антагонистом действия стимуляторов центральной нервной системы, обладает выраженным анксиолитическим эффектом. Назначение транксена позволяло купировать состояние тревоги, пониженного настроения, раздражительности, нарушения поведения с психомоторным возбуждением и агрессивностью [4].

При назначении грандаксина, феназепама и транксена оценивалась возможность их применения при различных состояниях — при абстинентных расстройствах, а также при различного рода стойких нарушениях психической деятельности, сохраняющихся у больных хроническим алкоголизмом даже при длительном полном воздержании от алкоголя. При алкогольных психозах данные препараты не применялись.

Грандаксин, феназепам и транксен получали 236 больных хроническим алкоголизмом (все мужчины), из которых у 154 диагностирована II стадия заболевания, у 67 больных — переходная от II к III стадия, либо III стадия и у 5 больных — переходная от I ко II стадия хронического алкоголизма. Преобладающий возраст в исследуемой группе больных — 30—39 лет (184 человека).

У больных со II стадией хронического алкоголизма клинические проявления заболевания обычно характеризовались псевдозапойной или постоянной формой злоупотребления алкоголем, отчетливо выраженным патологическим влечением к спиртным напиткам, симптомом «потери контроля», нарастающей толерантностью. В структуре абстинентного синдрома, наряду с сомато-вегетативными и неврологическими расстройствами, были выражены психические нарушения в виде пониженно-тревожного аффекта с чувством напряжения, страха, разного рода опасениями, непоседливостью. Иногда пониженный фон настроения сопровождался раздражительностью с неприязнью к окружающим, агрессивностью. Продолжительность большинства расстройств в абстиненции достигала 4—5 суток. Длительность хронического алкоголизма в целом составляла от 7 до 15 лет.

У больных с переходной от II к III и III стадиями хронического алкоголизма клинические признаки заболевания характеризовались большей тяжестью. Форма употребления спиртных напитков становилась «перемежающейся» или приближалась к истинным запоям. Патологическое влечение к алкоголю возникало у больных спонтанно, чаще всего носило характер неодолимого и сопровождалось раздражительностью, беспокойством.

Симптом «потери контроля» проявлялся утратой как количественного, так и ситуационного контроля. Абстинентные состояния носили развернутый характер. В их клинической картине физические расстройства определялись сложным комплексом соматических, вегетативных и неврологических симптомов. В структуре абстинентного синдрома постоянной была «тревожно-параноидная установка» (С. Г. Жислин), выражающаяся пониженно-тревожным настроением со страхами, сензитивными идеями отношения. Продолжительность абстинентных состояний у больных этой группы была до недели и более. Характерным для больных этой группы было наличие разной степени выраженности признаков органического психосиндрома (алкогольной энцефалопатии) с интеллектуально-мнестическими нарушениями и алкогольной деградации личности с психопатоподобными симптомами. Чаще всего имели место грубый цинизм, крайняя раздражительность, возбудимость с агрессивными поступками. Наблюдались также периодически возникающие расстройства настроения по типу дисфорий.

С целью купирования абстинентных расстройств грандаксин был назначен 80 больным хроническим алкоголизмом. Суточная доза его составляла от 150 до 600 мг, однако чаще всего была в пределах 300—400 мг. Длительность применения грандаксина в большинстве наблюдений составляла 5—7 дней. Феназепам в абстиненции был назначен 60 больным. Суточная доза препарата варьировала от 1 до 4 мг, но чаще всего составляла 2—3 мг, длительность лечения — 5—10 дней. Транксен в аналогичных случаях назначался 26 больным хроническим алкоголизмом в суточной дозе 20—30 мг, короткими курсами в 5—7 дней.

Наиболее выраженный эффект от применения грандаксина в абстинентных состояниях отмечался при купировании таких расстройств, как гипергидроз, тремор, жажда, тяжесть в голове, головная боль, сердцебиение. Эти нарушения заметно уменьшались в своей интенсивности уже в первые часы после приема препарата. Что касается таких расстройств, как отсутствие аппетита, неприятный вкус во рту, тошнота, головокружение, боли в области сердца, повышение АД, то в этих случаях лечение грандаксином давало умеренно выраженный эффект. Вместе с тем в целом при купировании абстинентных состояний грандаксином уже в первые сутки лечения наблюдалась заметная тенденция к улучшению состояния больных. Следует отметить, что это особенно касалось вегетативных проявлений абстиненции, которые к концу первых суток лечения становились значительно менее выраженными, а на 3—4-й день терапии исчезали полностью. При сравнении динамики вегетативных расстройств в рамках абстинентного синдрома при применении грандаксина и подобных состояний, купируемых феназепамом или транксеном, обнаружилось сокращение их продолжительности при назначении первого препарата примерно в два раза. Такие психо-

патологические расстройства в структуре похмелья, как тревога, обсессивно-фобические нарушения, расстройства настроения психогенного характера, истощаемость, чувство апатии, раздражительность, подвергались положительному воздействию грандаксином в меньшей степени, чем сомато-вегетативные проявления абстиненции. Они становились менее интенсивными лишь спустя сутки от начала терапии, исчезая совсем чаще всего на 5—7-й день лечения. Что касается нарушения сна, то выраженного положительного эффекта от применения грандаксина обнаружено не было.

Нарушения сна в абстинентных состояниях хорошо купировались феназепамом. Гипнотический эффект препарата выражался в наступлении глубокого, достаточной продолжительности сна с отсутствием «последействия» в виде разбитости, вялости, сонливости. Обращал на себя внимание также анксиолитический эффект феназепама. На такие расстройства, как тревога, напряженность, обсессивно-фобические нарушения феназепам оказывал более выраженное положительное воздействие, чем грандаксин. Эти нарушения либо купировались, либо становились значительно менее заметными в первые сутки приема препарата. В отличие от грандаксина феназепам также оказывал положительное воздействие на некоторые психопатоподобные расстройства, в частности, на раздражительность. В 70 из 80 наблюдений в таких случаях наблюдался выраженный эффект. С другой стороны, феназепам уступал по эффективности грандаксину при воздействии на соматические, вегетативные и неврологические проявления абстиненции.

При купировании абстинентных расстройств с помощью транксена было обнаружено, что препарат оказывал на сомато-вегетативные расстройства лишь умеренно выраженный эффект, значительно уступая в активности грандаксину. И, наоборот, при преобладании в структуре абстинентных состояний психопатологических нарушений в виде тревоги, чувства страха, расстройства настроения психогенного характера, раздражительности, транксен оказывал наиболее выраженное положительное воздействие, обнаруживая определенное преимущество перед феназепамом.

82 больным * грандаксин, феназепам и транксен назначались в амбулаторных условиях в суточных дозах соответственно 100—200 мг, 1—2 мг, 5—15 мг с длительностью их применения (в частности, транксена) до месяца и иногда более.

Сравнение эффективности действия данных препаратов в амбулаторных условиях позволило обнаружить следующее. При необходимости назначения лекарства с целью купирования

---

* Общее число больных (236) не соответствует сумме больных (248), получавших изучаемые препараты в абстиненции и вне абстинентных состояний, так как 12 больным препараты назначались как в том, так и в другом состоянии.

запоя при «срыве» ремиссии целесообразным оказывалось применение грандаксина. В большинстве случаев назначение грандаксина хотя и не обрывало запой, однако значительно уменьшало тяжесть злоупотребления алкоголем, укорачивало период запоя. Влечение к опохмелению становилось менее интенсивным, абстинентные явления также значительно смягчались. Назначение феназепама или транксена с целью обрывания запоя в большинстве случаев положительного эффекта не давало.

С другой стороны, при возникновении у больных хроническим алкоголизмом в ремиссии таких нарушений, как нарушение сна, тревога, напряженность, раздражительность, взбудораженность, непоседливость, расстройства настроения по типу дисфорий, создающих угрозу «срыва» ремиссии и рецидива заболевания, применение феназепама или транксена оказывалось предпочтительным. Назначение 5—10 мг транксена заметно улучшало состояние больных уже в первые часы после его приема. Больные отмечали исчезновение напряженности тревоги, повышение активности и работоспособности, уменьшение тяжести патологического влечения к алкоголю. В аналогичных случаях назначение грандаксина в дозе в среднем 100—150 мг в сутки приводило к желаемому результату лишь спустя 1—2 дня от начала лечения. Менее заметным было положительное воздействие с помощью транксена на такие симптомы, как чувство апатии, истощаемость. В таких наблюдениях нередко терапевтический эффект отмечался после назначения 0,5—1 мг феназепама, что позволяло судить о некотором активизирующем действии его, так как у больных исчезала или становилась менее выраженной истощаемость.

Касаясь вопроса о том, насколько эффективно назначение выше перечисленных препаратов с целью воздействия на сугубо специфическую патологию при алкоголизме — патологическое влечение к спиртным напиткам, — необходимо указать следующее. Феназепам и в большей степени транксен оказывались весьма эффективными в наблюдениях, в которых болезненное влечение к спиртным напиткам актуализировалось на фоне аффективных состояний (чаще стертых депрессий), в рамках различных психопатоподобных и неврозоподобных состояний, сопровождавшихся развитием угнетенности, тревоги, неуверенности в себе, раздражительности. Больные и их родственники отмечали, что по сравнению с аналогичными состояниями, имевшими место прежде до лечения феназепамом или транксеном, выше указанные симптомы в период терапии были выражены значительно меньше. В большинстве случаев таким путем удавалось избежать возобновления пьянства. По-видимому, можно предположить, что феназепам и транксен, уменьшая выраженность подобных состояний, способствуют тем самым дезактуализации патологического влечения к алкоголю. Вместе с тем при возникновении патологического влечения к алкоголю с характером

неодолимости применение феназепама или транксена редко оказывалось эффективным.

При анализе результатов лечения грандаксином, феназепамом и транксеном установлено, что после применения первого из них какие-либо побочные действия и осложнения отсутствовали. В 24 наблюдениях при приеме феназепама или транксена в высоких дозах (соответственно 3—4 мг и 30 мг) у больных появлялись вялость, сонливость, трудности при необходимости концентрации внимания, сухость во рту, головная боль. Эти симптомы бесследно исчезали при снижении дозы или отмене препарата.

Подводя итог проведенному исследованию, следует сделать вывод о том, что применение грандаксина, феназепама и транксена в наркологической практике является весьма перспективным и целесообразным в случае дифференцированного выбора препарата в зависимости от конкретного состояния больного.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Вярэ Х. Я. В сб.: Проблемы алкоголизма. М., 1970, *37*. — [2] Hoff E. Q. G. S. A., 1961, 22, suppl. I, 138. — [3] Kissin B., Gross M. M. Amer. J. Psychiat., 1968, 125, *31*. — [4] Leclercq C. Ann. med., Nancy, 1969, 8, *527*.

CLINICAL EXPERIENCE OF COMBINED APPLICATION OF GRANDAXINE, PHENAZEPAM AND TRANXEN IN CHRONIC ALCOHOLISM

N. N. Ivanets, A. L. Igonin, L. M. Savchenko, T. P. Nebarakova

Summary

Grandaxine, phenazepam and tranxen were applied to arrest abstinence and to maintain remission. Evaluation of the comparative efficacy of those drugs and the criteria for their application, as well as their side-effects are presented.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В. Л. Филиппов

1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова

Данные литературы [1—9] убедительно свидетельствуют о все более широком использовании психотропных средств не только в психиатрии, но и в клинике внутренних болезней, прежде всего при психосоматических расстройствах. К их числу относится, в первую очередь, бронхиальная астма. Вместе с тем специальных исследований о применении психотропных средств при

лечении этого заболевания мы не встретили. Единичные работы [10] посвящены использованию с лечебной целью при бронхиальной астме закиси азота, а также препаратов холинолитического действия, способных прерывать дугу патологического рефлекса в ее афферентной части.

В соответствии с тенденцией к изменению клинической картины бронхиальной астмы возрастают трудности ее лечения [11—13], объясняемые в значительной степени двойственным (соматогенным и психогенным) характером расстройств. Результаты исследований, в том числе выполненных нами [14], подтверждают значение нервно-психической сферы в этиопатогенезе заболевания.

В связи с этим актуальным становится клиническое исследование эффективности психотропных средств в комплексном лечении больных бронхиальной астмой.

В настоящем сообщении представлены результаты лечения психотропными препаратами в сочетании с бронхолитиками 83 больных бронхиальной астмой различной степени тяжести течения, находившихся в клиниках 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова и Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии МЗ СССР. Возраст пациентов колебался от 19 до 56 лет, мужчин было 29, женщин — 54. У 86% больных течение заболевания было легким или средней тяжести. У всех больных бронхиальной астмой выявлялись симптомы астенического круга, поэтому на первых этапах лечения особое внимание уделялось проведению общеукрепляющей терапии.

Психотропные средства назначались в связи с наличием у больных различных невротических и неврозоподобных расстройств (неврастенического и истерического типа, астено-депрессивного, тревожно-депрессивного, ипохондрического, фобического и обсессивного синдромов). Учитывая, что для больных бронхиальной астмой характерна полиморфная симптоматика со стороны нервно-психической сферы, применялись различные лекарственные средства или их сочетания. Так, при астено-депрессивном синдроме эффективными оказались элениум или седуксен (до 30 мг в сутки), причем дозировки утреннего и вечернего приема в сумме равнялись одной дневной. При помощи этих препаратов снималась эмоциональная напряженность, и больные становились более доступными обычным терапевтическим воздействиям. Тактика лечения при выраженных реактивных депрессивных расстройствах несколько изменялась. Назначались антидепрессанты: мелипрамин (до 50 мг в сутки), триптизол (до 30 мг в сутки) в утренние и вечерние часы. При фобической и обсессивной реакциях хороший эффект наблюдался при лечении мепротаном (до 0,8 г в сутки), седуксеном или элениумом (до 30 мг в сутки). Снималась аффективная насыщенность фобических переживаний, нормализовались вегетативные реакции.

Более резистентными к терапии были навязчивые мысли о неизлечимости заболевания, приступах удушья и т. д.

Как правило, течение заболевания сопровождалось ипохондрическими реакциями, которые удавалось уменьшить назначением элениума или седуксена. У большинства больных отмечались стойкие и преходящие расстройства сна, которые снимались назначением эуноктина в общепринятых дозировках, а при стойкой диссомнии в комбинации с тизерцином (3—6 мг на ночь), который к тому же способствовал уменьшению невротических, в частности, аффективных нарушений.

Следует подчеркнуть, что назначение седуксена, мепробамата или элениума необходимо практически каждому больному бронхиальной астмой, так как эти средства с широким транквилизирующим действием приводят к уменьшению эмоционально-аффективного напряжения, что существенно для нормализации дыхания. Вместе с тем использование этих препаратов при астматических состояниях и в момент приступов удушья нецелесообразно, поскольку клинические наблюдения указывают на их отрицательный эффект [15].

В комплексном лечении больных бронхиальной астмой необходимо иметь в виду определенную избирательность действия психотропных средств с учетом особенностей психопатологических расстройств и степени их выраженности. Так, при преобладании гиперстенических проявлений неврастенического синдрома эффективными были элениум, нитразепам в обычных дозировках или же их сочетание с меллерилом (до 0,15 г в сутки), снимающие напряжение и страх, а меллерил, кроме того, способствовал нормализации настроения, уменьшая тревожно-депрессивные переживания. При превалировании же гипостенических расстройств целесообразнее назначать психотропные средства, обладающие как седативным, так и активирующим эффектом.

Использование психотропных средств при лечении психосоматических расстройств у больных бронхиальной астмой является необходимым, так как в этиопатогенезе заболевания психические и соматические факторы тесно переплетаются, обусловливая сложное взаимоотношение причинно-следственных связей. Клинический опыт показывает, что больные бронхиальной астмой с повышенной психосоматической лабильностью в большей степени склонны к обострениям заболевания. Исходя из этого, применение психотропных средств является не только лечебным фактором, но и эффективным звеном в системе реабилитационных мероприятий.

В этой связи важное значение приобретает проблема сочетания нейропсихотропных средств с другими препаратами. Хороший эффект отмечен нами при комбинации транквилизаторов с антигистаминными препаратами. Особенно важно учитывать спектр действия психотропных препаратов при сочетании их с кортикостероидами, которые интенсивно применяются

в комплексе лечения больных со средним и тяжелым течением заболевания. Особые трудности возникали при лечении женщин, страдающих бронхиальной астмой в предклимактерическом и климактерическом периодах. Известно, что бронхиальная астма нередко [14] возникает у женщин в период гормональной перестройки, что подтвердилось исследованиями гормонального фона. В связи с этим психотропные средства назначались в комплексе с гормональными препаратами (амбосекс, тестостерон-пропионат, эстрадиол-дипропионат).

Анализ наших данных показал, что наиболее отчетливый терапевтический эффект был достигнут у больных с ведущим нервно-психическим вариантом развития и течения бронхиальной астмы. У 37 пациентов (44,6%) с указанным вариантом болезни нервно-психические расстройства купировались значительно быстрее, что, в свою очередь, способствовало уменьшению или полному прекращению приступов удушья. Кроме того, значительная редукция нервно-психических расстройств под влиянием психотропных средств значительно уменьшала риск возникновения приступов удушья как в клинике, так и в амбулаторных условиях. В этой связи представляется целесообразным применять транквилизаторы с профилактической целью как во время сезонных обострений бронхиальной астмы, так и у больных, у которых сложная семейно-бытовая ситуация нередко является причиной рецидивов.

Сочетание нейропсихотропных средств с другими противоастматическими препаратами у 11 больных (13,2%) не привело к терапевтическому эффекту, что указывает на необходимость дальнейшего изучения проблемы патогенеза и лечения бронхиальной астмы.

Таким образом, учитывая, что спектр нервно-психических нарушений при бронхиальной астме чрезвычайно разнообразен, применение нейропсихотропных средств с их универсальным механизмом действия в общем комплексе терапевтических воздействий на больных представляется весьма актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Невзорова Т. А. Психотропные средства в соматической меди-
цине. М., Изд. «Медицина», 1971. — [2] Райский В. А. Ж. невропатол. и
психиатрии им. С. С. Корсакова, 1971, 7, *1090*. — [3] Райский В. А. Пси-
хофармакологические средства в медицинской практике. М., 1972. — [4] Ав-
руцкий Г. Я., Гуревич И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психи-
ческих заболеваний. М., Изд. «Медицина», 1974. — [5] Вейн А. М., Вла-
сова Н. А. Терапевтич. архив, 1975, 47, 5, *107*. — [6] Зайцев В. П. Тера-
певтич. архив, 1976, 48, 1, *84*. — [7] Александровский Ю. А. Состояния
психической дезадаптации и их компенсация. М., Изд. «Наука», 1976. —
[8] Gallant M. Materials of symposium on Psychopharmacology of Academy
of Psychosomatic. Grand Bahama Island, 1968, *8*. — [9] Balter M., Levi-
ne I. Psychopharm. Bull., 1970, 5, *3*. — [10] Бергер Р. Г., Буль П. И.,
Глинская Н. Я., Давидович Н. Я., Зубцовская Н. Н., Пек-

кер И. Л., Успенская Е. П. В кн.: Реактивность организма при некоторых аллергических заболеваниях. Л., Изд. «Медицина», 1972, *151*.—[11] Булатов П. К., Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма. Л., Изд. «Медицина», 1975, *306*. — [12] Адо А. Д., Андрианова Н. В. Частная аллергология. М., Изд. «Медицина», 1976, *57*.—[13] Федосеев Г. Б., Коровина О. В., Лифшиц Н. А., Гембицкая Т. Е., Тенигина Н. Г., Сосенкова Н. Н., Филиппов В. Л. В кн.: Матер. симпоз. «Вопросы лечения больных бронхиальной астмой». Таллин, 1977, *74*.—[14] Филиппов В. Л. Психосоматические соотношения при бронхиальной астме. Канд. дисс., Л., 1976. —[15] Панкратова Н. Ф. В кн.: Материалы научной конференции по проблеме «Бронхиальная астма». М., 1968, *8*.

USE OF NEUROPSYCHOTROPIC DRUGS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

V. L. Filippov

Summary

The expedience of studying the effectiveness of psychotropic drugs in a complex treatment of bronchial asthma is demonstrated. The clinical method of investigation being employed, the results of treatment of 83 patients at the Institute's clinics with psychotropic drugs in combination with broncholytics are presented. Specific features in the administration of psychotropics, depending on the clinical picture, psychosomatic and somatopsychic disturbances, are considered. Further research in the particular effects of such drugs on different levels of respiratory system regulation is envisaged.

СОДЕРЖАНИЕ


CONTENTS


English translation by V. I. Khanov


Технический редактор Г. М. Краславский Корректор И. И. Анбиндер

М-08755. Сдано в набор 31.08.79. Подписано к печати 25.12.79. Бумага типогр. № 1. Формат бумаги 60×90$^{1}/_{16}$. Объем 9,25 п. л. Уч.-изд. л. 9,5. Тираж 1000 экз. Цена 2 р. 40 к. Заказ № 347.

Ордена Трудового Красного Знамени Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой «Союзполиграфпрома» при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 198052, Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29


Для заметок





2 р. 40 к.

